

Aus der Klinik für Innere Medizin I des Südstadtklinikums Rostock
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Chr. Schober

Einschätzung des Frakturrisikos von Osteoporosepatienten

**Ergebnisse von klinischen Tests, Laboruntersuchungen
und der Medikamentenanamnese in Abhängigkeit von Frakturlokalisation
und Patientenalter**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von:
Johanna Torner, geb. am 20.05.1990 in Rostock
aus Rostock

Rostock, 21.12.2015

Dekan: Prof. Dr. med. habil. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. H.- C. Schober, Südstadtklinikum Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. H. S. Willenberg, Universitätsklinikum Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. K. P. Günther, Universitätsklinikum Dresden

Datum der Einreichung: 21.12.2015

Datum der Verteidigung: 27.09.2016

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1. Einleitung.....	1
1.1 Definition.....	1
1.2 Prävalenz.....	1
1.3 Folgen.....	2
1.4 Diagnose.....	3
1.5 Frakturen	5
1.6 Risikobeurteilung gesamt.....	5
1.7 Risikofaktoren	7
1.7.1 Alter und Geschlecht.....	7
1.7.2 Sekundäre Osteoporose	8
1.7.3 Nutritive Aspekte	9
1.7.3.1 Vitamin- D Mangel.....	10
1.7.4 Physische Aktivität	12
1.7.5 Angeborene Defekte mit Osteoporoseneigung	14
1.7.6 Malignome und chronisch entzündliche Erkrankungen.....	14
1.7.7 Weitere Ursachen	15
1.7.8 Medikation	16
1.7.9 Frühere Frakturen	19
1.8 Biomarker	21
1.9 Klinische Tests	24
2. Zielsetzung.....	27
3. Material und Methoden.....	29
3.1 Charakteristik des Patientenkollektivs	29
3.2 Datenerhebung	29
3.2.1 Messung der Armkraft	32
3.2.2 Chair- Rising- Test.....	33
3.2.3 Tandemstand	33
3.2.4 Ganggeschwindigkeit	34
3.2.5 Blutentnahme und Laboruntersuchung	34
3.2.6 Konventionelles Röntgen und Knochendichtemessung	36
3.3 Statistische Analyse	36

3.3.1 Deskriptive Statistik	36
3.3.2 Induktive Statistik.....	37
4. Ergebnisse.....	38
4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	38
4.1.1 Charakterisierung der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Frakturlokalisierung	38
4.1.2 Charakterisierung der Patienten in Abhängigkeit vom Alter	39
4.2 Physische Parameter bei Osteoporosepatienten in Abhängigkeit von der Frakturlokalisierung.....	39
4.3 Physische Aktivitätsparameter bei Osteoporosepatienten in Abhängigkeit von der Frakturlokalisierung.....	44
4.3.1 Armkraft.....	44
4.3.2 Tandemstand	46
4.3.3 Chair Rising Test.....	48
4.3.4 Ganggeschwindigkeit	49
4.4 Laborparameter bei Osteoporosepatienten in Abhängigkeit von der Frakturlokalisierung	51
4.4.1 25(OH)D.....	52
4.4.2 Parathormon.....	52
4.4.3 Alkalische Phosphatase.....	53
4.4.4 Ostase (knochenspezifische alkalische Phosphatase).....	53
4.4.5 Tartrat resistente alkalische Phosphatase 5b	55
4.4.6 Quotient Ostase/ Trap5b	56
4.5 Zusammenhang zwischen der Medikation und dem Osteoporosestatus von Patienten	57
4.5.1 Beeinflussung der Aktivitätsparameter durch eine Calcium- und Vitamin D- Medikation.....	57
4.5.2 Untersuchung des Einflusses der Medikation auf das Auftreten von Frakturen.....	57
4.6 Zusammenhang zwischen den Einflussparametern und der Anzahl peripherer und vertebraler Frakturen in Abhängigkeit vom Alter	60
5. Diskussion	64
5.1 Patientenkollektiv	64
5.2 Physische Parameter	65
<i>Viszerales Fett</i>	65
5.3 Physische Aktivitätsparameter	68
<i>Armkraft</i>	68
<i>Tandemstand</i>	70

<i>Chair Rising Test (CRT)</i>	71
<i>Ganggeschwindigkeit (GS)</i>	72
5.4 Laborparameter	73
<i>Alkalische Phosphatase (AP)</i>	73
<i>Ostase</i>	74
<i>Trap5b</i>	75
<i>Quotient Ostase/ Trap5b</i>	76
5.5 Zusammenhang zwischen der Medikation und dem Auftreten peripherer Frakturen ...	77
5.6 Charakteristika von Osteoporosepatienten in Abhängigkeit vom Frakturgeschehen und vom Alter	78
<i>Altersgruppe <60 Jahre</i>	78
<i>Altersgruppe 60-70 Jahre</i>	79
<i>Altersgruppe >70 Jahre</i>	80
6. Zusammenfassung	82
7. Thesen	87
8. Anhang	90
8.1 Literaturverzeichnis	90
8.2 Eidesstattliche Erklärung	101

Abkürzungsverzeichnis

Fx	Frakturen
pFx	periphere Frakturen
WKFx	Wirbelkörperfrakturen
npFx	Anzahl peripherer Frakturen
nWKFx	Anzahl vertebraler Frakturen
KG	Körpergewicht
KGr	Körpergröße
BMI	Body Mass Index (kg/m ²)
FG	Fettgehalt (%)
MG	Muskelgehalt (%)
BU	Bauchumfang (cm)
VF	viszerale Fett (%)
TS	Tandemstand (s)
CRT	Chair Rising Test (s)
AK	Armkraft (kg)
GS	Ganggeschwindigkeit (gait speed (m/s))
PTH	Parathormon (pmol/l)
25OHD	Vitamin D (nmol/l)
AP	Alkalische Phosphatase (μkat/l)
Ostase	knochenspezifische Alkalische Phosphatase (μg/l)
Trap5b	Tartrat resistente alkalische Phosphatase 5b (U/l)
DEXA	dual energy x-ray absorptiometry
SHBG	Sexualhormon- bindendes Globulin
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
TZD	Thiazolidinone
DVO	Dachverband Osteologie
RKI	Robert Koch Institut
MTX	Methotrexat
LSM	„least square means“ (Methode der kleinsten Quadrate)
SEM	„standard error of the mean“ (Standardfehler des Mittelwertes)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Säulenwaage SOEHNLE Professional 7700
Abbildung 2:	Körperanalysegerät OMRON Karada Scan BF511
Abbildungen 3, 4 und 5:	Handdynamometer, Saehan Corp.
Abbildung 6:	Verwendungsbeispiel des Handdynamometers
Abbildung 7:	Durchführung des Chair- Rising- Tests
Abbildung 8:	Durchführung des Tandemstandtests
Abbildung 9:	Anteile der Patienten entsprechend der Frakturlokalisierung
Abbildung 10:	Anteile männlicher Patienten entsprechend der Frakturlokalisierung
Abbildung 11:	Anteile weiblicher Patienten entsprechend der Frakturlokalisierung
Abbildung 12:	Statistische Verteilung aller Patientendaten von KGr, KG und BMI
Abbildung 13:	Anteil in % an viszeralem Fett in Abhängigkeit von der Frakturlokalisierung
Abbildung 14:	Boxplot Statistische Verteilung des Parameters „Armkraft links/rechts“ aller Osteoporosepatienten
Abbildung 15:	„CRT“ in Abhängigkeit von der Frakturlokalisierung
Abbildung 16:	Verteilung des Parameters „GS“ nach Frakturlokalisierung
Abbildung 17:	Boxplot Statistische Verteilung des Parameters „GS“ aller Osteoporosepatienten
Abbildung 18:	Boxplot aller Patientendaten für Laborparameter
Abbildung 19:	Konzentration von „Ostase“ [$\mu\text{g/l}$] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisierung
Abbildung 20:	Anzahl peripherer Frakturen in Beziehung zur Medikation bei Osteoporosepatienten
Abbildung 21:	Anzahl vertebraler Frakturen in Beziehung zur Medikation bei Osteoporosepatienten

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Zuordnung der von Osteoporosepatienten eingenommenen Medikamente in drei Einflussgruppen
- Tabelle 2: Übersicht der berücksichtigten Laborparameter
- Tabelle 3: Einteilung der Patienten in Gruppen hinsichtlich ihrer Frakturlokalisation
- Tabelle 4: Übersicht über die Verteilung der Patienten nach Frakturlokalisation und Geschlecht (n=174)
- Tabelle 5: Körpergröße (KGr), Körpergewicht (KG) und BMI in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
- Tabelle 6: Bauchumfang (BU) in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation:
- Tabelle 7: Anteil an viszeralem Fett [%] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
- Tabelle 8: Körperfettgehalt (FG) [%] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
- Tabelle 9: Muskelgehalt (MG) [%] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
- Tabelle 10: Armkraft [kg] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
- Tabelle 10a: Statistische Verteilung des Parameters „Armkraft links/rechts“ aller Osteoporosepatienten
- Tabelle 11: Tandemstand [s] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
- Tabelle 11a: Spearman Korrelation: Parameter „TS“ zu n WKFx nach Geschlecht und Alter
- Tabelle 12: Chair Rising Test (CRT) in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
- Tabelle 13: Statistische Verteilung des Parameters „GS“ aller Osteoporosepatienten
- Tabelle 14: Laborparameter in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
- Tabelle 15: Quotient Ostase/Trap5b in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
- Tabelle 16: Aktivitätsparameter der Osteoporosepatienten mit und ohne Calcium- und Vitamin- D- Medikation
- Tabelle 17: Anzahl peripherer Frakturen (n (pFx)) in Beziehung zur gewählten Medikation bei Osteoporosepatienten
- Tabelle 18: Anzahl vertebraler Frakturen (n (WKFx)) in Beziehung zur gewählten Medikation bei Osteoporosepatienten
- Tabelle 19: Spearman- Korrelation: Parameter zu npFx und nWKFx; Alter < 60 Jahre
- Tabelle 20: Spearman- Korrelation: Parameter zu npFx und nWKFx; Alter 60- 70 Jahre
- Tabelle 21: Spearman- Korrelation: Parameter „CRT“, „GS“ und „Ostase“ zu npFx und nWKFx; Alter > 70 Jahre

1. Einleitung

1.1 Definition

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, bei der die Knochenmasse insgesamt vermindert ist. Dies führt sowohl zu strukturellen als auch zu funktionellen Störungen: Die Mikroarchitektur des Knochens verändert sich mit der Folge einer konsekutiv erhöhten Fragilität und einem Anstieg der Frakturinzidenz [1- 5]. Von manifester Osteoporose spricht man nach dem Auftreten von Knochenbrüchen im Rahmen der Erkrankung [6].

1.2 Prävalenz

Laut der aktuellen Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO) von 2014 liegt die Prävalenz der postmenopausalen Osteoporose bei den 50- 60- Jährigen bei ca. 15% und steigt ab einem Alter von 70 Jahren auf bis zu 45% an. Bei Männern derselben Altersgruppen ist mit einer erniedrigten Knochendichte bei 2,4% bzw. bis zu 17% bei den über 70- Jährigen zu rechnen [7]. Hannemann et al. veröffentlichten im Mai 2015 aktuelle Ergebnisse der *SHIP- 2* Studie, die Daten von über 6000 Männern und Frauen im Alter von 20- 90 Jahren erhob. Demnach ist von einer hohen Prävalenz der Osteoporose, besonders ab dem 65. Lebensjahr auszugehen, wobei 8,8% der Männer und 28,2% der Frauen ein hohes Frakturisiko (im Alter über 65 Jahren) aufweisen [110].

Pro Jahr treten in *Deutschland* bei den 50- 79- jährigen Frauen etwa 2% und bei Männern des gleichen Alters etwa 0,7% periphere Frakturen auf. Die Inzidenz vertebraler Frakturen beträgt für diese Altersklassen 1% bei den Frauen und 0,6% bei Männern und steigt exponentiell mit der Zunahme an Lebensjahren an [6].

In *internationalen Studien* wiesen bis zu 30% der postmenopausalen Frauen und älteren Männer mit Frakturen zu niedrige Werte in der Knochendichtemessung auf (T- Werte < -2,0). Somit kann davon ausgegangen werden, dass etwa ein Drittel dieser Altersgruppe weltweit an Osteoporose leidet [6].

Andere Quellen gehen von Prävalenzen von 30- 50% osteoporotischer Frakturen bei Frauen und 15- 30% bei Männern aus [8].

Bis zu 1,5 Millionen osteoporotisch bedingter Frakturen treten jährlich in den *USA* auf, wobei hier 50% der Frauen und 13% der Männer über 50 Jahren betroffen sein sollen [9].

In *Norwegen* beträgt das Lebenszeitrisiko für eine osteoporotische Fraktur 55% bei Frauen und 25% bei Männern [10]. Statistiken aus Dänemark belegen bei 41 % der Frauen und 18% der Männer über 50 ein solches Frakturgeschehen [1].

Eine Statistik für *Europa* aus dem Jahre 2000 gibt an, dass 620.000 Hüftfrakturen, 620.000 Wirbelkörperfrakturen, 574.000 Unterarmfrakturen und 250.000 Oberarmfrakturen bei Frauen und Männern über 50 aufgetreten seien. Dies verursachte Kosten in Höhe von 29 Milliarden Euro allein in den fünf größten EU- Staaten (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Großbritannien). 43.000 Todesfälle waren auf Osteoporose bedingte Frakturen zurück zu führen. Die Hälfte dieser Todesfälle erfolgte nach Hüftfrakturen und etwa ein Drittel in Folge von Wirbelkörperfrakturen [4].

Die Osteoporose zählt deshalb, neben kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes, Krebs, psychiatrischen Krankheitsbildern und Infektionserkrankungen, zu den Volkskrankheiten.

Im Zuge der aktuellen demografischen Entwicklung, bei der die Bevölkerung immer älter wird und Lebensjahre mit chronischen Erkrankungen zunehmen, gewinnen Krankheiten mit hoher Prävalenz speziell im höheren Lebensalter immer mehr an Bedeutung.

Die Osteoporose weist einen starken Zusammenhang mit dem Lebensalter der Patienten auf, sodass Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung weiter ansteigen werden [2].

1.3 Folgen

Da die Anzahl an Jahren mit Krankheiten und auch die Anzahl an Erkrankungen insgesamt (Multimorbidität) zunehmen werden, ist mit mehr Komplikationen der jeweiligen Grunderkrankung zu rechnen.

Für die Osteoporose bedeutet dies zwei- bis dreimal mehr Frakturen in den nächsten 50 Jahren [11], schwerere Frakturen und zusätzliche Probleme in der stationären und ambulanten Behandlung von Patienten: mehr Infektionen, Wundheilungsstörungen, kardiale oder pulmonale Dekompensationen, Thrombosen, Durchgangssyndrome, sowie weitere Frakturen und sonstige Verletzungen durch Stürze.

Die Konsequenzen eines Knochenbruchs können gravierend sein und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen: Chronische Rückenschmerzen, Bewegungseinschränkungen bis hin zur Immobilität und eine Verringerung der Körpergröße sind typische Folgen eines Wirbelkörperbruchs [12, 6].

Periphere Frakturen, zum Beispiel des distalen Radius, stellen eine große Einschränkung alltäglicher Fähigkeiten der Körperpflege und Ernährung dar, sodass oftmals ein zusätzlicher Pflegeaufwand älterer Patienten notwendig wird.

Die Folgen einer Hüftfraktur, speziell beim älteren multimorbiden Patienten, können hingegen sogar letal sein, auch wenn eine optimale operative Versorgung erfolgt [13,14]. Die Mortalität wird in der Literatur zwischen 15- 20% angegeben [15].

Ältere Patientinnen mit Hüft- oder Wirbelkörperfrakturen haben ein sechs- bis neunfach erhöhtes Mortalitätsrisiko [16]. Wirbelkörperfrakturen (WKFx) erhöhen die altersadjustierte Mortalitätsrate auf den Faktor 1,23. Fünf oder mehr WKFx verdoppeln diese Rate sogar [1].

Der Anstieg an Morbidität und Mortalität ist besonders im ersten Jahr nach Frakturgeschehen am größten und ist abhängig von Alter, Frakturausmaß und -lokalisation.

Die daraus resultierenden Kosten für Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung, sowie bei anschließenden Rehabilitationsmaßnahmen und zusätzlich benötigter ambulanter Pflege stellen eine erhebliche sozioökonomische Belastung für die Gesellschaft dar [12, 17, 6].

1.4 Diagnose

Die klinische Diagnose der Osteoporose wird sowohl in Deutschland wie auch weltweit überwiegend radiologisch gestellt. Die Bestimmung der Knochendichte einer bestimmten Skelettregion, beispielsweise des Schenkelhalses, des proximalen Femurs („total hip“) oder der Lendenwirbelkörper L1- L4, mittels dualer Röntgen- Absorptiometrie (DEXA= dual energy x-ray absorptiometry) ist der aktuelle diagnostische Standard [18, 19, 20, 3].

Bei der dualen Röntgen- Absorptiometrie treffen Röntgenstrahlen zweier unterschiedlicher Energien auf den Körper und werden abhängig von der Dichte eines Knochens (Masse vor allem kalziumhaltiger Kristalle pro Volumeneinheit Knochen) verschieden stark absorbiert. Die Schwächung der Strahlen wird von einem Detektor gemessen und daraus die jeweilige Knochendichte (g/cm^2) abgeleitet [18].

Der sogenannte T- Wert gibt dabei an, um wie viele Standardabweichungen die gemessene Knochendichte von einem Durchschnittswert z.B. des Schenkelhalses einer jungen, erwachsenen weiblichen Vergleichsgruppe abweicht. Dieselben absoluten Werte können auch für Männer genutzt werden [14]. Dabei wird laut WHO (1994) ein T-Wert von ≤ -1 > -2,5 als Osteopenie, ein Wert $\leq -2,5$ als Osteoporose eingestuft [21, 22, 17, 23, 4]. Der Z-

Wert gibt an, um wie viele Standardabweichungen der jeweilige Patient vom Durchschnittswert einer Vergleichspopulation seines Alters und Geschlechtes abweicht [4].

Die Duale Röntgen- Absorptiometrie wird im Bereich der Kortikalis von Röhrenknochen der Extremitäten oder von Wirbelkörpern als lokale Knochendichtemessung (areal BMD) angewendet. Die planare Verfahrensweise weist aber methodische Mängel auf, sodass die lokale Knochendichte zu 20- 50% über- oder unterschätzt werden kann [24]. Zur Messung der exakten "volumetrischen Dichte" der Spongiosa steht die quantitative Computertomographie (QCT) zur Verfügung, die allerdings eine hohe Strahlenbelastung aufweist und gegenüber der DEXA- Messung mehr Kosten verursacht [3].

Eine erniedrigte Knochendichte wird als essentieller Risikofaktor für zukünftige Frakturen gewertet [18]. In prospektiven Studien wurde eine Steigerung des Frakturrisikos um das 1,5- bis 3- Fache pro Standardabweichung vom Durchschnittswert beschrieben [4, 24].

Die Dichte des Knochens allein beschreibt jedoch nicht in ausreichendem Maße, wie hoch das persönliche Frakturrisiko eines Patienten mit densitometrisch diagnostizierter Osteoporose ist. Eine genauere Einschätzung der Knochenqualität ist notwendig [17, 19, 20, 25]. So können auch bei normaler oder nur leicht reduzierter Knochendichte ($T > -2,5$) Brüche durch inadäquate Traumen auftreten [26, 27]. Verschiedene Autoren beschreiben, dass bis zu 50% der Patienten mit Frakturen densitometrisch keine Osteoporose aufweisen [18, 24, 5]. Demzufolge ist der Nutzen einer Knochendichtemessung zur Therapiekontrolle kritisch zu betrachten. Lediglich 4- 30% der Risikoreduktion durch die Gabe von antiresorptiven Substanzen (Bisphosphonattherapie) soll durch Veränderungen der Knochendichte bedingt sein [48]. Die Knochendichtemessung ist somit ein primär diagnostischer, sehr statischer Parameter, der zur Risikostratifizierung und Therapiekontrolle nur begrenzt geeignet scheint. Weitere Parameter, die das absolute Risiko für Frakturen beschreiben, müssen deshalb in Betracht gezogen werden [21, 26, 4].

Alle densitometrischen Verfahren weisen eine hohe Spezifität, jedoch geringe Sensitivität auf [4], was bei der Beurteilung des jeweiligen Frakturrisikos unbedingt zu beachten ist. Osteoarthrose, Osteophyten oder extraskelletale Kalzifikationen von Gefäßen, oder Lymphknoten, alte Frakturen, ossäre Tumoren oder speziell vertebrale Metastasen, können die Knochendichtemessung in diesen Lokalisationen erheblich verfälschen [28].

Studien über den klinischen Nutzen der Knochendichtemessung geben Werte zwischen 4 und 16% bezüglich der Vermeidung von Wirbelkörperfrakturen durch eine vorherige Knochendichtemessung an [15].

1.5 Frakturen

Die pathologische Fraktur ohne adäquates Trauma [1, 12, 17], beispielsweise beim einfachen Sturz auf den Gehweg, ist ein wichtiger Hinweis auf eine zugrundeliegende Osteoporose, die zu dieser erhöhten Frakturanfälligkeit beigetragen haben muss.

In den allermeisten Fällen wird die Fraktur als unmittelbare Folge der erniedrigten Knochendichte und veränderten Knochenstruktur vor der Diagnose einer Osteoporose erlitten. Erstes und oft einziges vom Patienten wahrgenommenes Symptom ist dabei der plötzlich einschießende Rückenschmerz, oft bei alltäglichen Handlungen, als Folge einer Wirbelkörperfraktur, der mit Abstand häufigsten Osteoporose- bedingten Fraktur mit Prävalenzen zwischen 35 und 50% bei den über 50- Jährigen [29, 21, 30].

Brüche der Wirbelkörper treten bereits relativ frühzeitig nach Beginn der Osteoporose auf. Sie können jedoch lange asymptomatisch bleiben [21, 28, 40] oder Symptome werden fehlinterpretiert, was zur Verzögerung von Diagnostik und Therapie führt [23]. Eine konventionelle Röntgenaufnahme der Wirbelsäule in zwei Ebenen genügt, um die typischen Deck- und Bodenplatteneinbrüche der Wirbelkörper darzustellen [4].

Etwa die Hälfte der osteoporotischen Frakturen tritt nicht primär an der Wirbelsäule auf [15]. Die häufigsten peripheren Frakturen betreffen den proximalen Femur, den distalen Radius und die Ulna sowie den proximalen Humerus [29, 4]. Frakturen dieser Lokalisationen werden jedoch oft nicht mit Osteoporose in Verbindung gebracht, erst recht nicht, wenn diese noch gar nicht diagnostiziert wurde.

1.6 Risikobeurteilung gesamt

Risikofaktoren der Osteoporose sind bereits lange bekannt und vielfach durch Studien belegt worden.

Bei Patienten, mit möglicherweise erhöhter Frakturneigung, sollte frühzeitig die individuelle Risikokonstitution für eine Osteoporose und das Auftreten von Frakturen erfragt werden.

Die systematische und standardisierte Anamnese von Osteoporose gefährdeten Patienten war und ist immer noch Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten.

Eine herausragende Rolle spielt hierbei der von der WHO entwickelte Maßstab zur Einschätzung des individuellen Frakturrisikos "*FRAX*" (*fracture risk assessment tool*).

Mit diesem Verfahren werden in erster Linie klinische Risikofaktoren, mit oder ohne vorherige Knochendichtemessung, bewertet und im Kontext mit Länder- spezifischen Fraktur- und Mortalitätsraten eingeordnet, um eine möglichst genaue Einschätzung des 10- Jahres- Risikos eines Patienten für Hüft-, Wirbelkörper-, Humerus- und distale Radiusfrakturen zu erheben.

Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, BMI, Anamnese einer früheren Fraktur, Frakturen in der Familienanamnese, orale Glucocorticoidgabe und andere Ursachen einer sekundären Osteoporose, sowie Alkohol- und Nikotinabusus werden vom Patienten erfragt beziehungsweise bestimmt. Nicht osteoporotisch vorbehandelte Patienten über 50 Jahre sollen primär mittels "FRAX" beurteilt werden. Klinische Tests der körperlichen Aktivität werden im FRAX- System jedoch nicht berücksichtigt [19, 31, 4].

Des Weiteren werden in diesem Beurteilungssystem keine Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung eines bestimmten Risikofaktors gemacht. Einem Patienten mit drei früheren Frakturen wird dasselbe Risiko zugerechnet eine weitere Fraktur zu erleiden, wie einem Patienten, der lediglich bereits eine Fraktur erlitten hat. Gleiches gilt für die Glucocorticoid-, Nikotin- oder Alkoholexposition. Nicht wie lange und wie stark ein Patient diesen Faktoren ausgesetzt war, sondern lediglich die Tatsache, dass er es war, wird bewertet [4].

Das australische Modell "*Garvan Fracture Risk Calculator*", basierend auf den Variablen Alter, Geschlecht, Knochendichte, frühere Frakturen und Stürzen soll zukünftige Knochenbrüche ähnlich präzise wie das WHO- Modell FRAX vorhersagen. Essentiell für die Risikobeurteilung ist also nicht die Knochendichte allein, sondern vor allem die Kombination mit klinischen Risikofaktoren [1].

Eine aktuelle *japanische Studie* vergleicht das WHO- Modell mit einem weiteren, welches Alter, Knochendichte, frühere Frakturen und das Vorhandensein von Wirbelkörperfrakturen bewertet und einfacher und prognostisch genauer sein soll als "FRAX". Vertebrale Frakturen sind demzufolge eine weitere unverzichtbare Variable zur Beurteilung der Knochenstabilität [21].

In einer weiteren Arbeit (von *Teppo Järvinen* und Kollegen aus dem Jahre 2008) wird neben den bereits erwähnten Risikofaktoren zusätzlich der Chair Rising Test, als klinischer Test zur Prüfung der physischen Aktivität von postmenopausalen Frauen, genutzt, um das Auftreten zukünftiger Knochenbrüche zu prognostizieren. Dadurch soll das Frakturrisiko ähnlich gut bestimmt werden können wie durch eine Knochendichtemessung allein [24].

1.7 Risikofaktoren

1.7.1 Alter und Geschlecht

Das Alter eines Patienten stellt den wichtigsten nicht modifizierbaren unabhängigen Risikofaktor hinsichtlich des jeweiligen Frakturrisikos dar.

Patienten unterschiedlichen Alters können gleiche T- Werte in der Knochendichtemessung aufweisen, haben jedoch ein völlig unterschiedliches Risiko Frakturen zu erleiden. Dabei besteht ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und Frakturhäufigkeit [4, 5]. Je höher das Alter, desto mehr Frakturen [1].

Als willkürliche Altersgrenze, ab welcher der Knochenabbau besonders stark bei (postmenopausalen) Frauen zunimmt, gilt das 50. Lebensjahr [1]. Der jährliche Knochendichteverlust beträgt 1% nach der Menopause, unabhängig von täglicher Calciumzufuhr, körperlicher Aktivität oder Hormonersatztherapie [32].

Neben dem direkten Einfluss des Alters auf die Knochenstabilität, besteht zusätzlich ein indirekter Zusammenhang, wobei das Alter das Risiko für Stürze stark erhöht, die wiederum das Risiko für eine Instabilitätsfraktur steigern [33].

Der altersbedingte Verlust an Muskelmasse [34] und Visus, sowie eine generelle neuromuskuläre Degeneration (Polyneuropathie, vaskuläre Erkrankungen) tragen zu einem erhöhten Sturzrisiko bei.

Des Weiteren sinken altersbedingt die Anzahl an Osteoblasten und die Blutkonzentrationen von Sexualhormonen und Wachstumshormonen wie z.B. IGF-1 [34, 5].

Außerdem kommt es im höheren Lebensalter zu einer Zunahme an Fettgewebe im Abdomen, Knochenmark und in den Skelettmuskeln, was die altersbedingte muskuläre Instabilität weiter verstärkt [34].

Besonders Wirbelkörperfrakturen stehen in einem engen Zusammenhang zu dem Patientenalter, was durch Studien belegt wurde [14].

Dies beweist einmal mehr, dass die Knochendichtemessung nicht isoliert zur Prognosebeurteilung eingesetzt werden sollte.

Das Geschlecht des Patienten ist ein zweiter nicht beeinflussbarer unabhängiger Risikofaktor.

Frauen erreichen ohnehin schon eine geringere *"Spitzenknochenmasse"* (*peak bone mass*) und bauen weniger Muskelmasse im Laufe ihres Lebens auf als Männer. Zusätzlich wird der

natürliche Knochenabbau ab dem 50. Lebensjahr gegenüber Männern noch verstärkt, da im Zuge der Menopause die Östrogen- protektive Wirkung auf den Knochenmetabolismus abnimmt. Dadurch kommt es zu einem verstärkten Knochenumbau und einem Ungleichgewicht zwischen Auf- und Abbauprozessen, was insgesamt zu einem Verlust an Knochenmasse führt [35].

Das Risiko für zukünftige Hüft- und Wirbelkörperfrakturen steigt um das 2,5- fache, wenn der Östrogenspiegel unterhalb der detektierbaren Grenze von 5 pg/ml liegt [5].

Frauen haben zudem eine höhere Lebenserwartung als Männer und erleben damit eine längere Phase mit geringerer Knochendichte [1, 36, 25].

1.7.2 Sekundäre Osteoporose

Sekundäre Ursachen einer Osteoporose müssen an erster Stelle ausgeschlossen werden. Zahlreiche Erkrankung können direkt, oder indirekt durch eine notwendige Medikation, zu einer vermehrten Knochenbrüchigkeit führen [37]. Mit Ausnahme der rheumatoiden Arthritis und einer Exposition gegenüber Glukokortikoiden führt eine sekundäre Osteoporose primär zur Abnahme der Knochendichte mit nachfolgend erhöhtem Frakturrisiko [4].

Eine umfassende Hormondiagnostik kann deshalb erforderlich werden: Die Bestimmung von Cortisol (Hypercortisolismus), den Sexualhormonen Testosteron und Östrogen (Hypogonadismus), Prolaktin (Hyperprolaktinämie), Parathormon (Hyperparathyreoidismus), Wachstumshormon (Insuffizienz von Hypothalamus und/ oder Hypophyse) und von Schilddrüsenhormonen (freies T3 und T4 bei Hyperthyreose), muss in Erwägung gezogen werden [4].

Patienten mit Wachstumshormonmangel sind beispielsweise einem zwei- bis dreifach erhöhtem Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, ausgesetzt [37].

Eine Hyperprolaktinämie, bedingt durch Hypophysenadenome, kann vor allem bei Frauen eine Abnahme der Knochendichte von bis zu 17% kortikal und 15-30% trabekulär bewirken. Im Zuge einer Prolaktinerhöhung kommt es primär schon zu einer Hemmung der Osteoblasten und sekundär durch Abnahme der Serumöstrogenkonzentration zu einer verstärkten Aktivität und längeren Lebensdauer der Osteoklasten bei verminderter Aktivität und Lebenszeit der Osteoblasten [9].

Auch ein Diabetes mellitus (Typ 1) birgt ein zwölfmal erhöhtes Frakturrisiko für betroffene Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Da bei diesen Patienten ein absoluter

Mangel an B- Zellen vorliegt, fehlen die knochenaufbauenden Effekte von Insulin und Amylin (IAPP) gänzlich [37].

In epidemiologischen Studien wurde auch der Typ 2 Diabetes als unabhängiger Risikofaktor für Frakturen ermittelt. Demnach haben Patienten mit Diabetes (Typ 2) insgesamt ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko für Knochenbrüche im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, bei normaler bis hoher Knochendichte [38].

Chronische Entzündungserkrankungen, beispielsweise chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder die rheumatoide Arthritis [4], können ebenfalls sekundäre Ursache einer Osteoporose sein. Einerseits spielen proinflammatorische Zytokine, die den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen, eine wesentliche Rolle, andererseits schädigen entzündungshemmende Medikamente, vorwiegend Glukokortikoide und Zytostatika, den Knochen erheblich [37].

1.7.3 Nutritive Aspekte

Des Weiteren sollten gastroenterologische Ursachen eruiert werden: Malnutrition, Malabsorption oder Anorexia nervosa können zu Mangelzuständen an Vitaminen und Mineralien führen.

Da dies modifizierbare [17] und somit therapierbare Risikofaktoren sind, muss eine Osteoporose Diagnostik die Ernährung des Patienten unbedingt mit erfassen.

Die adäquate tägliche Zufuhr von Calcium und Vitamin D wird durch die Patienten oft nicht erreicht, sodass sich das Gleichgewicht zwischen Vitamin D und Parathormon zugunsten des Parathormons verschiebt. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus kann resultieren. Um Calcium zu gewinnen, erfolgt eine Demineralisierung des Knochens, die Knochenmasse und -dichte nehmen ab, der Knochen wird folglich vulnerabler für Frakturen [1]. Außerdem reduziert sich die Calciumaufnahme bei Vitamin- D- Mangel auf bis zu 15%, bei einer Absorption von 30- 80 % wenn kein Mangel an Vitamin D vorliegt [39]. Deshalb ist die gemeinsame Gabe dieser Faktoren in den allermeisten Fällen indiziert.

Eine suffiziente Supplementierung von Calcium und Vitamin D bildet die Grundlage jeder Osteoporoseprophylaxe und -therapie. Zwei wesentliche Hauptwirkungen werden hiermit erzielt: Zum einen kann ein sekundärer Hyperparathyreoidismus vermieden, beziehungsweise unterdrückt werden, zum anderen reduziert sich das Sturzrisiko durch Verbesserung der neuromuskulären Koordination [40]. Eine tägliche Zufuhr von mindestens

1000 mg Calcium und 800 IE Vitamin D wird für Männer und Frauen über 50 Jahren empfohlen [4].

Ein reduzierter Konsum proteinreicher Kost kann durch körpereigene katabole Prozesse der Proteingewinnung zur Abnahme der Muskelmasse- und kraft führen (Sarkopenie) [41]. Da zwischen Muskulatur und Knochen zahlreiche physiologische Beziehungen bestehen, führt dies per se zur Störung des Knochenmetabolismus und der Knochenstruktur, andererseits erhöht sich das sturzbedingte Frakturrisiko, durch veränderte muskuläre Kompensationsmechanismen, drastisch [1, 41].

Eine ausreichende tägliche Proteinaufnahme verbessert zudem die Rekonvaleszenz nach osteoporotischen Frakturen und kann das Auftreten von klinischen Komplikationen im Verlaufe eines Krankenhausaufenthaltes (z.B.: Anämie, Pneumonie, Harnwegsinfekt, Wundinfektion, Stürze) reduzieren [4].

Diese drei Komponenten gelten als "*Schlüsselnährstoffe*" für den Knochen. Ihre tägliche ausreichende Zufuhr ist essentiell, sowohl bei schon manifester Osteoporose, als auch bei gesunden Patienten jeden Alters zur Erhaltung der Knochengesundheit [4].

1.7.3.1 Vitamin- D Mangel

Ein Mangel an Cholecalciferol kann sowohl alimentär als auch endogen bedingt sein, wobei der überwiegende Anteil vom Menschen selbst gebildet wird.

Da der initiale Schritt der Vitamin D- Synthese eine von der UV-B- Strahlung abhängige Spaltung von 7- Dehydrocholesterol zu Vitamin D₃ darstellt, ist die jeweilige Sonnenlichtexposition, die regional und jahreszeitlich sehr unterschiedlich ist, von essentieller Bedeutung für die Bildung dieses Hormons.

In zwei weiteren Reaktionen in Leber und Niere erfolgt schließlich die Bildung des biologisch aktiven Calcitriols (1, 25 (OH)₂-Vitamin D₃).

Störungen der Vitamin- D- Synthese können also in der Haut, im Stratum spinosum und -basale der Epidermis, in der Leber und in den proximalen Tubuluszellen der Niere lokalisiert sein. Auch eine Störung des Transports von Vitamin- D- Vorstufen zu weiteren Synthesestationen durch das Vitamin- D- bindende Protein ist denkbar.

Besonders ältere Patienten leiden häufig an Vitamin D- Mangel. Neben der geringen alimentären Zufuhr von Vitamin- D und geringer Sonnenlichtexposition bei eingeschränkter Mobilität, nehmen auch die Kapazität der kutanen Vitamin D- Synthese [42], sowie die Dichte an Vitamin- D- Rezeptoren in Skelettmuskelzellen massiv ab [43].

Eine Sonnenlichtexposition von 10- 15 Minuten am Mittag im Sommer kann die Synthese von bis zu 15000 IE Vitamin D bewirken [44].

Da Vitamin D für die Calciumabsorption aus dem Darm und die Reabsorption aus der Niere verantwortlich ist, beeinflusst es den Knochenstoffwechsel auch indirekt: Eine niedrigere Serumcalciumkonzentration bewirkt eine vermehrte Ausschüttung von Parathormon aus den Nebenschilddrüsen (sekundärer Hyperparathyreoidismus). Dieses Hormon führt zu einer vermehrten Demineralisation des Knochens, um Calcium in den Blutkreislauf zu befördern.

Folge eines Vitamin D Mangels ist also eine Mineralisationsstörung des Knochens mit Reduktion der Knochendichte [45], im Kindesalter zu Rachitis, im Erwachsenenalter zu Osteomalazie oder Osteoporose führend.

Die direkte Wirkung von Calcitriol auf den Knochenstoffwechsel erfolgt durch die Beeinflussung der Osteoblastendifferenzierung, sowie durch die Kontrolle der Osteoblastenaktivität [46].

Rezeptoren für 1,25- Dihydroxyvitamin D befinden sich auch in der Muskulatur und im Gehirn [15], sodass eine erniedrigte Calcitriol- Konzentration zu einer allgemeinen Störung neuromuskulärer Funktionen führen kann. Daraus resultieren Gleichgewichtsstörungen, die das Sturz- und somit auch das Frakturrisiko (insbesondere für Hüftfrakturen) signifikant erhöhen [42, 43].

Auch kognitive Funktionen werden durch einen Mangel an Vitamin D beeinflusst: So kommt es allgemein zur Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit, zu Koordinationsstörungen und zu Problemen beim Ausführen von geplanten Handlungen [43]. Dadurch fehlt es vor allem älteren Patienten an wesentlichen Kompensationsmechanismen zur Vermeidung von Stürzen mit Knochenbrüchen [47].

In der Literatur werden untere Vitamin D- Grenzwerte von 16- 31 ng/ml gefordert, wobei insbesondere die Parathormonkonzentration im Normbereich gehalten werden sollte [42, 45]. Konzentrationen an Vitamin D unterhalb von 40 nmol/l erhöhen das Frakturrisiko signifikant [46], weniger durch eine Abnahme der Muskelkraft, als durch eine Beeinflussung der Calciumhomöostase und konsekutiv beschleunigtem Knochenstoffwechsel.

Gerdhem et al., 2005 wies in einer Studie an 986 Frauen mit Osteoporose ein zweifach erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen jeder Lokalisation nach, sofern eine Vitamin-D- Konzentration von 20 ng/ml (50 nmol/l) unterschritten wurde [33].

In zwei kontrollierten Studien (*Decalys I* von Chapuy et al. aus Frankreich und Dawson-Hughes et al. aus den USA) wurde nachgewiesen, dass die kombinierte Gabe von Calcium und Vitamin D älteren Patienten hilft, vor allem periphere Frakturen zu vermeiden.

Darüber hinaus wurde in einer weiteren Studie festgestellt, dass vor allem der Schenkelhals, weniger jedoch der distale Radius ausgesprochen sensibel auf diese Kombinationstherapie reagieren. Die Reduktion des Frakturrisikos wird hauptsächlich durch eine erhöhte Knochendichte, aber auch durch eine Zunahme an Vitamin D, sowie durch eine reduzierte Parathormonkonzentration realisiert [48].

1.7.4 Physische Aktivität

Die Immobilisation von Patienten mit neurologischen Erkrankungen oder Einschränkungen des Bewegungsapparates führt zu einer schnellen und sehr ausgeprägten Abnahme der Knochendichte [4].

Auch der habituelle körperliche Aktivitätsgrad sollte eingeschätzt werden. Kognitive, visuelle und motorische Fähigkeiten nehmen altersbedingt, oder durch Multimorbidität und Polypharmazie hervorgerufen, ab. Gleichgewichtsstörungen treten auf, die Muskelmasse schwindet, parallel dazu auch die Knochenmasse und -dichte.

Eine Beeinträchtigung der Sehkraft erhöht das Sturzrisiko immens, insbesondere bei älteren Personen. Hindernisse werden zu spät oder gar nicht erkannt. Eine posturale Instabilität resultiert, da weniger visuelle Reize das vestibuläre System unterstützen können [49].

Prospektive Studien, die den Einfluss von körperlicher Aktivität auf den Knochen untersuchten, stellten fest, dass physisch aktivere Probanden mit einem geringeren altersabhängigen Verlust an Knochenmasse und besseren Ergebnissen in klinischen Tests zu rechnen haben.

Ein regelmäßiges moderates körperliches Training schult die motorischen Fähigkeiten und Schutzmechanismen, Hüftfrakturen können somit besser vermieden werden [50, 51].

Sarkopenie bedeutet einen Verlust an Muskelmasse und -kraft zugleich. Ab der vierten Lebensdekade beträgt der jährliche Verlust an Muskelmasse zwischen drei und acht Prozent, mit einem beschleunigten Abbau ab dem 60. Lebensjahr. Immobilisationen durch große Operationen oder nach Hüftfrakturen verstärken die Muskelatrophie zusätzlich [34].

In der Folge steigen das Sturzrisiko, und das damit verbundene Frakturrisiko, massiv an [52, 20].

Patienten, die körperlich aktiv sind, können sich besser vor den negativen Folgen eines Sturzes (Frakturen, Schürf- und "Platzwunden", Hämatome) schützen, als solche, die

physisch weniger aktiv sind.

Der protektive Effekt von größerer Muskelmasse- und kraft, vor allem der Extremitäten, auf die Vermeidung von Frakturen in Folge von Stürzen, wurde vielfach in Studien nachgewiesen [53, 13].

Die jeweilige Knochendichte und Muskelmasse, Koordination, Reaktionsgeschwindigkeit, aber auch das visuelle und vestibuläre System (Balance, Propriozeption) und Angst erneut zu fallen, entscheiden über Anzahl, Ausmaß und die Folgen von Stürzen [20, 54].

Weitere Risikofaktoren für einen Sturz stellen Diabetes, Inkontinenz, Hirninfarkte, M. Parkinson, Demenz, Depression, diverse Medikamente, ein niedriger BMI ($\leq 20 \text{ kg/m}^2$), sowie Barrieren in der Umgebung des Patienten (unebene Böden, schlechte Beleuchtung) dar [15, 55].

Auch das Alter allein gilt als wesentlicher Risikofaktor zu stürzen [49, 55].

Die erhöhte Brüchigkeit von Knochen resultiert aus dem Fehlen von mechanischen Reizen durch Inaktivität des Patienten und führt per se zu einer Abnahme der Knochendichte, andererseits auch zu einer Veränderung der Knochenstruktur: Bei Belastung kommt es durch lokale mechanische Reize zu einem Wachstum der Corticalis [8, 36] und zu einem Umbau der Knochentrabekel entlang der größten einwirkenden Kräfte, sodass der Knochen mechanisch stabiler wird [10, 4]. Die Hypothese der *Mechanotransduktion* besagt, dass durch die Skelettmuskulatur ein direkter mechanischer Reiz auf Osteozyten übertragen wird, die dann über eine Sklerostinproduktion die Knochenneubildung lokal stimulieren [52].

Im Einzelfall kann bereits durch moderate körperliche Aktivität eine Reduktion des Frakturrisikos von bis zu 23% bei Frauen und 37% bei Männern, hauptsächlich in stark belasteten Körperregionen wie Hüfte und Sprunggelenk, erreicht werden, was zum einen der vermehrten mechanischen Belastung von Knochen und Muskulatur, zum anderen aber auch der Reduktion des Sturzrisikos zu verdanken ist [10].

In Studien wurde der positive Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Knochendichte mehrfach belegt [32]. Eine *kanadische Studie* wies zudem nach, dass eine Verbesserung der körperlichen Fitness den starken Zusammenhang zwischen BMI und Knochendichte entkräften kann, sodass eine Abnahme des BMI's nicht mehr zwangsläufig auch eine Abnahme von Knochenmasse bewirken muss, sondern im Gegenteil, sich beides positiv im Hinblick auf die Knochengesundheit entwickeln kann [36].

Weiterhin wiesen viele Studien den signifikanten Zusammenhang zwischen Knochendichte und Parametern der körperlichen Aktivität, wie Muskelkraft, Ganggeschwindigkeit und

Gleichgewicht, nach. Eine Verbesserung der Muskelkraft, z.B. der Handkraft, führt demnach zu einem signifikant geringeren Verlust an Knochenmasse bei älteren Frauen über einen Zeitraum von 10 Jahren [32].

1.7.5 Angeborene Defekte mit Osteoporoseneigung

Hereditäre Ursachen einer verminderten Knochendichte spielen zwar eine untergeordnete Rolle, sollten aber im Einzelfall bedacht werden. Erkrankungen, wie z.B. Osteogenesis imperfecta [114], Hypophosphatasie [115] oder Homocystinurie [116] gehen mit einer, zum Teil massiv erhöhten Frakturneigung einher. Die Diagnose solcher Erkrankungen erfolgt meist schon im Kindesalter, sodass das Risiko Knochenbrüche zu erleiden bereits frühzeitig bekannt ist. In seltenen Fällen kann jedoch gerade die Hypophosphatasie durch ihre unspezifischen Symptome die Diagnose erschweren.

1.7.6 Malignome und chronisch entzündliche Erkrankungen

Neoplastische Erkrankungen stellen einen weiteren Ursachenkomplex dar.

Speziell Wirbelkörperfrakturen sind häufig die Folge von osteolytischen Knochenmetastasen eines Bronchial-, Mamma-, Nieren- oder Schilddrüsenkarzinoms oder osteoplastischen Metastasen eines Prostatakarzinoms.

Myeloproliferative Erkrankungen, wie das Multiple Myelom [117] oder die Mastozytose [118] können ebenfalls pathologische Frakturen bedingen.

Auch chronisch entzündliche Erkrankungen wie der Morbus Crohn [120] oder die rheumatoide Arthritis [119] gehen mit erhöhter Knochenfragilität einher, einerseits durch die Grundkrankheit an sich bedingt, andererseits iatrogen durch die medikamentöse Therapie der Erkrankung hervorgerufen.

Eine antientzündliche Medikation schließt nicht selten eine Glucocorticoidtherapie mit ein, was nachgewiesenermaßen den Knochenstoffwechsel schädigt. Weitere Medikamente wie die Zytostatika Metothrexat, Sirolimus oder früher Gold werden seit vielen Jahren in der Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen eingesetzt. Unter den zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen dieser Präparate ist auch die erhöhte Knochenbrüchigkeit zu nennen (s. Kapitel 1.7.8).

1.7.7 Weitere Ursachen

Weitere Ursachen können Vitamin B-12- Mangel mit resultierender perniziöser Anämie, Folsäuremangel und starkes Untergewicht sein [121].

Ein niedriges Körpergewicht beeinflusst den Knochenstoffwechsel auf vielfältige Art und Weise: Die erniedrigte alimentäre Zufuhr von Nährstoffen, insbesondere Calcium und Vitaminen, ist dabei sicherlich vordergründig. Außerdem kann ein extremes Untergewicht eine Abnahme der Östrogenproduktion bei Frauen bewirken, was neben einer sekundären Amenorrhoe auch zur sekundären Osteoporose führen kann.

Ein höheres Körpergewicht ist zunächst mit einem geringeren Risiko an Osteoporose zu erkranken verbunden [9, 51, 13]. Ursächlich dafür sind die chronische mechanische Belastung der Knochen [56], sowie eine insgesamt höhere Konversion von Androgenen zu Östrogenen im peripheren Fettgewebe [13].

Fettleibigkeit hingegen, insbesondere die abdominale Adipositas, ist stark mit einer erniedrigten Knochendichte und einer gestörten Knochenstruktur verbunden [53, 57]. Dazu herrschen kontroverse Meinungen: Einerseits soll Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) das Risiko für Frakturen des Sprunggelenkes, des Ober- und Unterschenkelknochens und des proximalen Humerus bei postmenopausalen Frauen erhöhen. Hüft- Becken und Handgelenksfrakturen treten jedoch bei übergewichtigen Frauen seltener auf im Vergleich zu normal- bis untergewichtigen Probandinnen [58].

Ein niedriger BMI wurde vielfach mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen in Verbindung gebracht. Dabei soll bereits eine Abnahme um eine Standardabweichung das Risiko um den Faktor 1.8 anheben. Der BMI korreliert demnach positiv mit der Knochendichte [51].

Dies führt zu der Annahme, dass nicht der fettfreie Anteil der Körpermasse wie Muskulatur und Bindegewebe, sondern das Fettgewebe die Knochendichte beeinflusst. Das gesamte Körperfettgewebe und das Bauchfettgewebe korrelieren mit der Knochendichte. Ob der Einfluss des Fettgewebes auf das Frakturrisiko unabhängig von der Knochendichte ist, konnte noch nicht durch Studien bewiesen werden [56].

In einer prospektiven Kohortenstudie aus *Australien* konnte bei Frauen mit wenig viszeralem Fettgewebe ein geringeres Risiko für Fragilitätsfrakturen nachgewiesen werden, unabhängig von Alter und Knochendichte. Nebenbei kann Fettgewebe auch als Puffer dienen, um die Stoßwirkung auf das Skelett bei Stürzen abzufangen [56].

Die Assoziation zwischen Knochen- und Fettgewebe scheint durch zahlreiche Stoffwechselwege koordiniert zu sein: Östrogen, Leptin, Adiponectin und Resistin wird eine mehr oder weniger große Rolle in diesem Zusammenhang zugesprochen [56].

Viszerales Fettgewebe produziert vor allem proinflammatorische Zytokine, wie zum Beispiel das Interleukin 6, welche für die beschleunigte Resorption und Abnahme der Knochendichte verantwortlich gemacht werden. Viel viszerales Fettgewebe tritt gehäuft in Verbindung mit einer exzessiv erhöhten Zahl an Adipozyten im Knochenmark und mit einer erniedrigten Konzentration an Knochenaufbaumarkern auf [57].

Psychiatrische Erkrankungen, wie beispielsweise Depression oder Schizophrenie, erhöhen das Osteoporoserisiko aus verschiedenen Gründen: Antipsychotisch wirksame Medikamente können die Aktivität von Osteoblasten und Osteozyten mindern, zusätzlich erhöhen sie das Sturzrisiko.

1.7.8 Medikation

Viele Medikamente schädigen den Knochen direkt oder steigern das Frakturrisiko indirekt durch eine Erhöhung der Sturzneigung. Wie lange und in welchem Ausmaß solche Medikamente angewendet wurden und ob mögliche Arzneimittelinteraktionen die negative Wirkung noch potenzieren könnten, sollte sorgfältig eruiert werden.

Antikonvulsiva, wie zum Beispiel Phenytoin, Phenobarbital, Primidon Oxcarbazepin, Clonazepam, Valproat oder Carbamazepin, werden hepatisch eliminiert und beeinflussen Cytochrom-p450- Enzyme (Induktion von z.B. Cyp- 2C19 und Cyp– 3A4). Dadurch wird unter anderem der Vitamin- D- Metabolismus beschleunigt, was niedrigere Plasmakonzentrationen und die Induktion eines sekundären Hyperparathyreoidismus zur Folge hat [37, 59].

Weiterhin kommt es unter antiepileptischer Therapie zu einer Steigerung des Knochenumsatzes mit Verlust von Knochenmineralien. Außerdem soll die Bildung von Aromatase, SHBG und Geschlechtshormonen gehemmt werden, was sich indirekt negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirkt. Der direkte negative Einfluss durch Hemmung der Osteoblastenproliferation und Aktivierung der Osteoklasten konnte bislang nur bei in vitro- Experimenten nachgewiesen werden [59].

In einer dänischen Fallkontrollstudie wurde eine Erhöhung des Frakturrisikos unter antiepileptischer Therapie auf bis zu 15- 80 % gegenüber nicht exponierten Patienten festgestellt [59]. Die Hälfte der Patienten war von einer Osteopathie betroffen [60].

Glucocorticoide werden weltweit häufig und bei verschiedensten Indikationen eingesetzt und spielen deshalb eine herausragende Rolle bei der medikamenteninduzierten Osteoporose [4, 60].

Neben zahlreichen Nebenwirkungen wie Wundheilungsstörungen, erhöhter Infektanfälligkeit, Neigung zu Diabetes und M.Cushing, kommt es auch zu einer negativen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels mit konsekutiv erhöhter Knochenfragilität [61]. Dies beruht vor allem auf einer Reduktion der trabekulären Knochenmasse, welche den Hauptanteil in Wirbelkörpern darstellt.

Dem liegt eine Induktion der Apoptose von Osteozyten, Osteoblasten- und klasten zugrunde [37]. Aber auch die mit Glucocorticoiden behandelte Grunderkrankung kann die Entstehung einer Osteoporose begünstigen [60].

In den ersten sechs Monaten einer Glucocorticoidtherapie ist der Verlust an trabekulärer Knochenmasse besonders hoch (10- 20 %). In den Folgejahren werden zusätzlich bis zu 2% pro Jahr abgebaut. Der Verlust an kortikalem Knochen kann im ersten Jahr der Therapie 2- 3% betragen [62, 63].

Das Frakturrisiko erhöht sich ab dem dritten Therapiemonat sowohl für periphere- als auch für Wirbelkörperfrakturen und korreliert signifikant mit der Glucocorticoiddosis: 2,5 mg Predisolon pro Tag erhöhen das relative Risiko (RR) auf 1.55; 2,5- 7,5 mg/d auf 2.59 und Dosen >7,5 mg/d erhöhen das relative Risiko auf bis zu 5.18 [63, 37].

Andere Quellen sprechen von einem fünffach erhöhtem Frakturrisiko und einem doppelt erhöhtem Risiko für menopausale Frauen unter Glucocorticoidtherapie an Osteoporose zu erkranken [63]. Nach vielen Jahren Therapie sind etwa die Hälfte der Patienten, die Glucocorticoiden ausgesetzt sind, an Osteoporose erkrankt [60].

Der Gebrauch von *Antidepressiva* soll ebenfalls mit einer Abnahme der Knochendichte verbunden sein, was in prospektiven Kohortenstudien nachgewiesen wurde [64].

Vor allem trizyklische Antidepressiva erhöhen das Frakturrisiko aufgrund vermehrter Sturzneigung durch orthostatische Hypotonie und Sedierung.

Auch die neuere Generation der SSRI erhöht das Sturzrisiko durch Auftreten von Schwindel, Hypotonie und Bradykardie bis hin zu Synkopen und senkt sogar die Knochendichte (im Bereich der Hüfte um bis zu 4%) [64, 65, 60].

Benzodiazepine und Muskelrelaxantien werden ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche in Verbindung gebracht.

Sie verursachen eine allgemeine Muskelschwäche, Sedierung und Benommenheit bis hin zu Verwirrheitszuständen (bei Überdosierung) und steigern damit das Sturzrisiko immens [66, 55]. Dabei ist die Dauer der Medikation unerheblich, da die sedierende Wirkung nahezu

sofort eintritt [65].

Neuroleptika erhöhen die Prolaktinkonzentration durch Hemmung der dopaminergen Inhibition [9]. Atypische Neuroleptika wie Risperidon beeinflussen den Prolaktinstoffwechsel jedoch weniger stark als die klassischen Vertreter [63]. Eine Hyperprolaktinämie wirkt sich zweifach negativ auf den Knochenstoffwechsel aus: Einerseits kommt es zu einem sekundären Östrogenmangel, andererseits werden Osteoblasten direkt durch hohe Prolaktinkonzentrationen inhibiert (Naidoo et al., 2003).

Thiazolidinone (Glitazone) werden als Insulinsensitizer in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. In zahlreichen Studien bei Patienten unter TZD- Therapie wurde eine Abnahme der Knochendichte mit bis zu zweifach erhöhtem Risiko besonders für periphere Frakturen (Humerus, Hand) bei Frauen festgestellt [37, 59, 60].

In der „*ADOPT- Studie*“ wurde eine relative Risikosteigerung von 112% bei Rosiglitazon-behandelten Patienten gegenüber einer Vergleichsgruppe nachgewiesen [59].

Zugrundeliegende Mechanismen könnten in einer Förderung der Osteoklastendifferenzierung- und aktivität und einer Stimulierung der Apoptose von Osteoblasten liegen [38].

Eine langandauernde Therapie mit *Protonenpumpeninhibitoren* (Pantozol u.a.) erhöht das Risiko für Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen um das 3- 4- fache [37].

In einer Metaanalyse wird von einem relativen Risiko für Hüftfrakturen von 1.30 und für vertebrale Frakturen von 1.56 berichtet [67]. Verantwortlich dafür könnte eine verminderte Resorption von schwer löslichen Calciumsalzen sein.

Antazida, besonders aluminiumhaltige, verhindern zudem die Resorption von Phosphat. Beides führt zu Mineralisationsstörungen und verminderter Knochenstabilität [59, 67].

In Tierstudien wurde ein anaboler Effekt von *Statinen* auf den Knochenstoffwechsel nachgewiesen. In einer Metaanalyse (2012) konnte herausgearbeitet werden, dass die Knochendichte des Schenkelhalses signifikant ansteigt unter Statintherapie. Verantwortlich dafür werden Effekte auf den „Mevalonatweg“ gemacht, was die Osteoklastenaktivität und die Apoptose von Osteoblasten hemmen soll.

Vor allem ab der Postmenopause kommt es zu einem massiven Anstieg an proinflammatorischen Zytokinen, welche eine zentrale Rolle in der Entstehung von Osteoporose spielen könnten. Da Statine jedoch antiinflammatorisch wirken, könnte diesem zugrundeliegenden Mechanismus vorgebeugt werden [68].

Zytostatika, wie Cyclosporin, Tacrolimus, Calcineurin-Inhibitoren, Azathioprin oder MTX,

steigern die Knochenresorption und hemmen die Knochenbildung [59, 60].

MTX inhibiert die Bildung von Osteoblastenvorläuferzellen und führt somit direkt zur verzögerten Knochenneubildung. Außerdem wird unter MTX- Therapie vermehrt Calcium renal eliminiert [60].

Weiterhin können durch Zytostatikatherapie die Gonaden geschädigt und somit ein sekundärer Hypogonadismus ausgelöst werden, was negative Wirkung auf den Knochenstoffwechsels hat [59].

G. Finkenstedt beschreibt, dass *orale Antikoagulantien (Marcumar/ Phenprocoumon)* die Knochendichte durch Hemmung der Vitamin- K- abhängigen γ - Carboxylierung von Osteocalcin senken könnten, wohl jedoch lediglich in geringem Maße, sodass bislang keine Erhöhung der Frakturneigung beschrieben wurde [59].

Bartl et al. (2009) sagen hingegen, dass es sehr wohl unter einem Mangel an Vitamin K zu vermehrten Knochenbrüchen kommen kann, einerseits durch einen allgemein schlechten Ernährungszustand, andererseits aber auch durch das Fehlen von carboxylierten Osteocalcin bedingt [60].

„Eine Langzeittherapie (>12 Monate) mit einem Kumarinderivat ist als unabhängiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen einzustufen.“ (Bartl et al., 2009 [60]).

Das Risiko für Wirbelkörper- und Rippenfrakturen soll unter einer mindestens zwei Monate anhaltenden Therapie mit *unfraktioniertem Heparin*, ab einer Dosis von 10000 IE täglich, deutlich ansteigen. Niedermolekulare Heparine (Clexane) bergen ein weitaus geringeres Risiko [59].

Weitere Medikamentengruppen, die den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen sind: nukleosidische reverse Transkriptaseinhibitoren, Proteinaseinhibitoren, Aromataseinhibitoren, Gonadotropinanaloga und Östrogenantagonisten, sowie Cholestyramin [59, 60].

Polypharmazie, die Verabreichung von mindestens fünf oder mehr verschiedenen Pharmaka, erhöht das Sturz- und damit auch das Frakturrisiko bei älteren Patienten als einzelner Einflussfaktor [65].

1.7.9 Frühere Frakturen

Ein weiterer wesentlicher und unabhängiger Risikofaktor für zukünftige Frakturen sind bereits erlittene Frakturen [5, 4, 66, 16, 21].

Einschränkungen der Kraft, der Fein- und Grobmotorik und der allgemeinen Mobilität können die Folge sein. Dies kann die persönliche körperliche Aktivität in erheblichem Maße reduzieren, sodass das Sturzrisiko ansteigt und eigene Schutzmechanismen zur Prävention von schweren Verletzungen versagen oder gar nicht mehr abrufbar sind. Somit kann das Risiko für weitere Frakturen auf das zwei- bis neunfache ansteigen [16, 21].

Ein Drittel der Frauen und ein Fünftel der Männer mit früheren Frakturen erleiden in den folgenden fünf Jahren erneut eine Fraktur [1].

Hüftfrakturen in der Familie (vor allem bei den Müttern) wurden als genetisch unabhängiger Risikofaktor für zukünftige Frakturen identifiziert [5, 4].

Körperliche Aktivität ist zwar unabdingbar in der Prävention von Osteoporose, doch erhöht sich durch bestimmte Aktivitäten auch das Verletzungsrisiko, einschließlich der Gefahr zu stürzen und Frakturen zu erleiden [10].

Besonders häufig mit einem aktiven Lebensstil assoziiert sind die distalen Unterarmfrakturen [20]. Periphere Frakturen insgesamt treten hauptsächlich in Verbindung mit einem Sturzgeschehen auf [15]. Osteoporotische Wirbelkörperbrüche hingegen treten auch ohne adäquates Trauma, meist bei alltäglichen Handlungen, auf.

Wirbelkörperfrakturen korrelieren stärker mit der lokalen Knochendichte, während Knochenbrüche anderer Lokalisationen eher mit früheren Frakturen, Frakturen in der Familienanamnese oder der Sturzneigung korrelieren [20].

Eine frühere Wirbelkörperfraktur stellt den einflussreichsten Risikofaktor für jegliche weitere osteoporotische Fraktur dar [23, 21], auch unabhängig von der Knochendichte [69].

Frauen über 65 Jahren haben ein 25- prozentiges Risiko nach dem Bruch eines Wirbelkörpers eine weitere Fraktur zu erleiden. Durch effektive Therapie lässt sich dieses Risiko halbieren [23]. Insgesamt erhöht sich das Risiko für weitere WK- Frakturen auf das Vier- bis Fünffache und für Hüftfrakturen um den Faktor eins bis drei [39, 70, 69, 30].

Eine frühere Unterarmfraktur erhöht das Risiko für einen weiteren Unterarmbruch auf das Dreifache und verdoppelt das Risiko für osteoporotische Frakturen insgesamt, vor allem in den ersten Monaten danach [1, 71].

Hodsman et al. (2008) berichtet über ein relatives Risiko für jegliche Frakturen von 1.3 bei Frauen und 1.4 bei Männern nach distaler Radiusfraktur [72].

Auch Patienten mit Hüftfrakturen haben eine größere Wahrscheinlichkeit erneut einen Knochenbruch zu erleiden, als nicht betroffene Patienten [21]. Bei Verletzungen des Schenkelhalses erhöht sich das Hüftfrakturrisiko um das 30- fache [24].

Die genaue Befragung des Patienten zu Zeitpunkt und Mechanismus der früheren Fraktur ist unerlässlich. Dabei kann auch eine Aussage über die Risikobereitschaft des Patienten getroffen werden. Patienten, die häufig Sport betreiben, der eine hohe Belastung für den Skelettapparat darstellt (Fußball, Klettern), setzen sich einem größeren Risiko einen Knochenbruch zu erleiden aus, als solche die nur selten und weniger gefährlichen Sport (leichtes Joggen, Radfahren, Schwimmen, Tanzen) betreiben.

Wo und wie ein Patient stürzt, beeinflusst das Ausmaß der Verletzungen stark. Eine große Höhe, ein harter Untergrund, wenig schützende Kleidung und eine geringe Schicht subkutanen Gewebes, keine oder ungenügende Abwehrmechanismen des Patienten und natürlich eine erniedrigte Knochendichte des exponierten Skelettteils erhöhen das Risiko, dass der Knochen bricht. Eine Hüftfraktur nach Sturz ist umso wahrscheinlicher, je niedriger die Knochendichte des proximalen Femurs ist [51].

1.8 Biomarker

Verschiedene "*Biomarker*", Enzyme und andere Proteine des Knochenstoffwechsels, die eine Aussage über Knochenresorption oder -bildung treffen können und somit sowohl für die Diagnostik als auch das Therapiemonitoring der Osteoporose von entscheidender Bedeutung sind, werden bestimmt.

Lässt sich laborchemisch ein hoher Knochenumbau nachweisen, kann dies eine Frakturneigung vorhersagen, einerseits weil sich die Knochendichte reduziert, andererseits weil Knochenumbauprozesse auch eine Störung der Mikroarchitektur und Stabilität des Knochens bedeuten [73].

Erhöhte Spiegel an Resorptionsmarkern bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose sind unabhängig von der Knochendichte mit einem mindestens zweifach erhöhten Risiko für Hüft-, Wirbelkörper- und periphere Frakturen assoziiert [74, 4].

Der nach Therapie mit antiresorptiven Substanzen messbare Abfall an Knochenumbau markern ist signifikant mit der Reduktion des Risikos für vertebrale und nonvertebrale Frakturen assoziiert [4].

Gut belegt ist die These, dass Knochenmarker viel stärker das individuelle Frakturrisiko beschreiben können, als es eine Knochendichtemessung vermag [73, 25]. Außerdem können durch laborchemische Untersuchungen des Knochenstoffwechsels schneller Aussagen über die Wirksamkeit einer Osteoporosetherapie getroffen werden, während Veränderungen der Knochendichte durch antiresorptive Medikamente erst später messbar werden.

Eine Reduktion von Laborwerten der Knochenresorption tritt bereits nach Wochen einer antiresorptiven Therapie auf und ist somit ausgesprochen dynamisch. Die Knochendichte steigt jedoch erst nach Monaten oder Jahren messbar an und ist damit als statischer Parameter anzusehen [25, 75].

Die Bestimmung von Biomarkern nützt also im Monitoring der Therapie mehr als die Knochendichtemessung [73, 35, 9, 4]. Besonders Patienten die durch die Knochendichtemessung als falsch negativ detektiert werden, profitieren von einer Blutuntersuchung, die erhöhte Resorptionsmarker anzeigt, und können dann adäquat therapiert werden [74]. Zudem ist die Bestimmung von Blutparametern wenig invasiv, für den Patienten wenig belastend und zeitsparend und kostengünstiger als Röntgenuntersuchungen [75].

Ersetzt werden kann die DEXA-Messung des Knochens jedoch nicht durch eine Bestimmung der Knochenmarker, da diese im Einzelfall eine große Variationsbreite besitzen und immer im Kontext mit weiteren Parametern (Nebenerkrankungen, Abnahmeumstände, bisherige Therapie usw.) betrachtet werden müssen [39, 25].

Knochenmarker sind nicht spezifisch für eine Osteoporose. Erhöhte Werte lassen sich auch bei Osteomalazie, M.Paget, Thyreotoxikose, primärem Hyperparathyreoidismus, Leber- und Gallenwegserkrankungen und malignen Erkrankungen, wie dem Multiplen Myelom, finden. Niedrige Werte finden sich häufig bei Glucocorticoid- induzierter Osteoporose [387, 395].

Biomarker des Knochenstoffwechsels lassen sich grob in zwei Klassen unterteilen: Marker der Knochenresorption, die die Aktivität der Osteoklasten anzeigen, und Marker des Knochenaufbaus, die die Aktivität der Osteoblasten widerspiegeln [35].

Ein spezifischer und sensibler Resorptionsmarker ist die Tartrat resistente saure Phosphatase 5b, ein eisenhaltiges lysosomales Enzym [76]. Es gehört einer Familie von fünf gewebespezifischen sauren Phosphatasen an. Die einzelnen Isoformen werden in der Prostata, der Milz, in Thrombozyten, Erythrozyten und Makrophagen, sowie im Knochen

gebildet [75]. Bis auf die Trap5 gelten alle Formen als „L (+)- Tartrat inhibierbar“, sodass diese Isoform „Tartrat resistent“ genannt wurde. Dieses Enzym wird weiterhin in zwei Subtypen unterschieden: Typ 5a enthält Sialinsäure und kommt vorwiegend in Makrophagen vor, der Subtyp 5b ist frei von Sialinsäure und spezifisch für Osteoklasten [75]. Seine Aktivität findet in der klinischen Osteoporose- Diagnostik Anwendung und korreliert gut mit weiteren Knochenstoffwechselfparametern und der Knochendichte [77, 78, 75].

Gerdhem et al. veröffentlichten 2004 die Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie an 1040 Frauen im Alter von 75 Jahren in Malmö (OPRA Studie). Dabei bestimmten sie verschiedene Biomarker des Knochenstoffwechsels, darunter u.a. TRAP5b, CTX (C-terminale Kollagenbruchstücke), Osteocalcin und die Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (Ostase), und korrelierten diese mit dem Auftreten von neuen Frakturen. Es zeigte sich, dass insbesondere eine hohe Konzentration der Trap5b mit einem signifikant erhöhten Risiko für zukünftige, v.a. vertebrale Frakturen assoziiert ist [78, 77].

Desweiteren werden Kollagen- I- Fragmente bestimmt, die von Osteoklasten sezernierten Proteasen gebildet wurden. Im Urin lassen sich Kollagen- I- Abbauprodukte wie Hydroxypurin, Hydroxylysin- Glykoside, Pyridinoline (PYD) und Desoxypyridinoline (DPD) und N- oder C- Telo peptide (NTX, CTX) nachweisen [35, 9, 4, 76].

CTX entsteht beim Abbau von Kollagenmolekülen des Knochens und kann deshalb ebenfalls gut als Resorptionsmarker verwendet werden. In vier prospektiven Studien konnte herausgearbeitet werden, dass Spiegel von CTX in Urin oder Serum über dem prämenopausalen Grenzwert mit einem zweifach erhöhten Risiko für Hüft- Wirbelkörper- und andere Frakturen assoziiert sind [5]. Die Bestimmung dieses Parameters kann im Serum oder Urin erfolgen, wobei Urinbestimmungen beständigere Ergebnisse im Hinblick auf die Vorhersage von Frakturen lieferten [77].

Marker des Knochenaufbaus sind Produkte von Osteoblasten, die in den Blutkreislauf gelangen und hier nachgewiesen werden können. Dazu zählen die Alkalische Phosphatase, die knochenspezifische Alkalische Phosphatase (Ostase), Osteocalcin und Typ I- Procollagen- Peptide (PINP) [9, 4]. Diese Marker sind hoch spezifisch für die Syntheserate an Knochensubstanz und somit für die Osteoblastenaktivität [9, 5, 79].

Die alkalische Phosphatase ist ein membranständiges Enzym, welches bei gesunden Menschen zu etwa gleichen Anteilen in der Leber und im Knochen gebildet wird [75]. Die knochenspezifische Alkalische Phosphatase (Ostase) organisiert die Osteoidformation und Mineralisation des Knochens und bewies in Studien Vorhersagekraft hinsichtlich des Auftretens vertebraler Frakturen [77].

Osteocalcin, auch bekannt als „bone- Gla- protein“, wird durch Osteoblasten, Odontoblasten und hypertrophe Chondrozyten, im Rahmen einer Vitamin- K- abhängigen γ - Carboxylierung gebildet. Es wird in die Knochenmatrix eingebaut, N- terminale Fragmente des OC werden allerdings auch während der Resorption frei. Die genaue Funktion dieses Proteins ist allerdings bislang ungeklärt [75, 76].

Von großer Bedeutung für die klinische Anwendbarkeit der einzelnen Parameter ist deren unterschiedliche zirkadiane Produktion. Als besonders günstig, weil kaum vom Abnahmezeitpunkt beeinflussbar, erwiesen sich dabei insbesondere die Trap5b, deren Serumkonzentration so gut wie keine Schwankungen im Laufe des Tages aufweist. Dies gilt ebenso für die knochenspezifische Alkalische Phosphatase (Ostase) und PINP, die minimale Konzentrationsänderungen innerhalb von 24 Stunden aufweisen [75].

Eine Expertengruppe der IOF (International Osteoporosis Foundation) und der IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) hat jüngst die systematische Verwendung von PINP als Knochenaufbaumarker und CTX als Resorptionsparameter empfohlen (Garnero 2014).

1.9 Klinische Tests

Als vierte wesentliche Säule der Osteoporosediagnostik, neben DEXA- Messung, Anamnese und Blutuntersuchung, ist die Erfassung der klinischen Situation des Patienten zu sehen.

Neben der Vermessung von Körpermaßen wie Größe, Gewicht, (BMI), Muskelanteil, Fettanteil, viszeralem Fett und Bauchumfang, können Tests zur Bestimmung der körperlichen Aktivität und Fitness der Patienten dem erfahrenen Kliniker wichtige Informationen bezüglich des Frakturrisikos seiner Patienten liefern.

Angewandte Tests sind folgende:

Beim *"timed up- and- go- Test (TUG)"* wird die Zeit in Sekunden gemessen, die ein Patient für eine definierte Strecke in Metern benötigt [39, 70, 80, 81].

Dieser Test soll vor allem bei älteren Frauen mit Wirbelkörperfrakturen das Sturzrisiko bestimmen können, was in Querschnitt- und Kohortenstudien nachgewiesen wurde [70].

Das Sturzrisiko soll sich um 4% je weitere benötigte Sekunde im 5m-TUG erhöhen. Benötigt ein Patient mehr als 30 Sekunden um den 5m- TUG zu absolvieren, soll sein Risiko zu stürzen auf das Dreifache ansteigen. Einen noch größeren prädiktiven Wert besitzt jedoch die Tatsache zuvor bereits mehrfach gefallen zu sein [70].

Um die Muskelfunktion im Verlauf eines Beobachtungszeitraumes adäquat zu beurteilen, eignet sich die *Armkraftmessung* beider Arme mittels Handdynamometer, da sie zweifelsfrei sowohl die muskuläre Funktion der oberen als auch der unteren Extremität widerspiegeln kann [5, 50].

Besonders bei postmenopausalen Frauen sollte dieser Test sinnvoller Bestandteil der allgemeinen Risikostratifizierung sein, und auch Aussagen über den Ernährungszustand und die Mortalität älterer Patienten treffen können [82, 83, 84].

Frauen, die in der Menopause nicht an Armmuskelkraft verlieren, erhalten ihre jeweilige Knochendichte und erleben bei normaler Knochendichte eine längere Zeit ohne Frakturen. Die Handkraftmessung dient somit neben dem T- Wert aus der Knochendichtemessung zur Einschätzung der Frakturprognose [19]. Dieses wird durch einen starken Zusammenhang zur Knochendichte von Wirbelkörpern, Schenkelhals und Hüfte insgesamt [83] und zur Anzahl an Wirbelkörper- und Fragilitätsfrakturen begründet [85, 27, 41, 83, 84]. Dieser Zusammenhang ist unabhängig von BMI, Alter, Aktivitätsgrad, Dauer des postmenopausalen Intervalls und Raucherstatus [83].

Frauen mit früheren Frakturen weisen geringere Werte in der Armkraftmessung auf als Patientinnen ohne solche Frakturen [83]. Eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit kann bis zu zehn Jahre nach der zugrunde liegenden Fraktur weiterhin bestehen [86].

Das Alter der Testperson spielt eine wesentliche Rolle bei der Beurteilung der Handkraftmessung, da mit zunehmendem Alter auch die Hand- bzw. Armkraft natürlich sinkt [83].

Weitere mögliche Tests zur Einschätzung des körperlichen Aktivitätsgrades und des Frakturrisikos sind die Bestimmung der *Ganggeschwindigkeit*, der Zeit, um aus dem Sitzen aufzustehen ("*timed sit-to-stand*"(STS)), der Zeit im *Tandemstand* oder der Zeit um fünf Mal von einem Stuhl aufzustehen ohne dabei die Arme zur Hilfe zu nehmen ("*Chair- rising- Test*") [81, 105], und schließlich der Zeit im Einbeinstand [87, 40, 70, 19].

Alle Tests sollen mit der Knochendichte jeglicher Skelettabschnitte und vor allem dem Sturzrisiko assoziiert sein [87, 20].

In der *STRAMBO- Studie* (Blaizot et al., Frankreich, 2011) konnte gezeigt werden, dass Tests der körperlichen Fitness, wie Chair-rising-Test oder Tandemgang, mit einer niedrigeren Knochendichte (trabekulär, kortikal und total) des Schenkelhalses, der lumbalen Wirbelkörper und der distalen Tibia assoziiert sind [52, 88].

Patienten die bereits Frakturen der Hüfte, des Armes oder der Wirbelkörper erlitten haben, verlieren an körperlicher Fitness. Dagegen beeinflussen Handgelenksfrakturen die körperliche Leistungsfähigkeit weniger [89].

In einer *schwedischen Studie (OPRA- Studie: Osteoporosis Prospective Risk Assessment)* wurde ein Zusammenhang zwischen niedriger Ganggeschwindigkeit, Gleichgewichtsstörungen und einem geringeren Aktivitätsgrad mit einer niedrigen Serumkonzentration an Vitamin D festgestellt. Werte unter 20 ng/ml waren mit einem erhöhten Frakturrisiko bei älteren Frauen assoziiert [42, 33].

Eine niedrige Ganggeschwindigkeit prädisponiert den Patienten vermehrt zu stürzen, da oftmals Störungen des Gleichgewichts vorliegen [90].

Des Weiteren sind eine niedrige Ganggeschwindigkeit und die Unfähigkeit den Tandemgang auszuführen mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen verbunden [49].

Der *Chair- rising- Test* gilt einer *amerikanischen Studie* zur Folge als sinnvollster klinischer Parameter zur Beurteilung des Hüftfrakturrisikos [49].

Abschließend kann festgestellt werden, dass viele Möglichkeiten bestehen, einen Patienten mit Osteoporose zu identifizieren und sein jeweiliges Frakturrisiko einzuschätzen.

Es stellt sich jedoch die Frage nach der klinischen Anwendbarkeit der einzelnen Methoden und wie am schnellsten und zuverlässigsten in der täglichen Praxis eine Risikobeurteilung hinsichtlich der erhöhten Frakturneigung von Patienten mit Osteoporose erfolgen kann.

2. Zielsetzung

Die Osteoporose ist eine weit verbreitete, häufige Erkrankung, die vor allem im höheren Lebensalter manifest wird. Frakturen als Folge der reduzierten Knochendichte, mindern die Lebensqualität des einzelnen Patienten und erhöhen die Morbidität und Mortalität von Osteoporosepatienten insgesamt. Die Frakturversorgung verursacht außerdem erhebliche Kosten, die das Gesundheitssystem belasten.

Oberstes Ziel in der Osteoporosediagnostik ist es also, frühzeitig Anzeichen für eine verminderte Knochenstabilität zu erkennen und mithilfe einer entsprechenden Therapie Knochenbrüchen vorzubeugen.

Dabei ist eine Knochendichtemessung (DEXA- Verfahren) zu Beginn jeglicher Diagnostik obligat. Aus früheren Untersuchungen ist jedoch auch bekannt, dass neben der radiologischen Diagnostik auch die Durchführung von klinischen Tests der physischen Fitness eines Patienten sinnvoll sein kann. Zudem spielt die Bestimmung von Laborparametern des Knochenstoffwechsels eine immer größere Rolle.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Erfassung von Grundlagen zur optimierten Abschätzung des Frakturrisikos von Patienten mit bereits densitometrisch diagnostizierter Osteoporose.

Dabei wurde stets zwischen Frakturen peripherer Lokalisationen und Brüchen der Wirbelkörper unterschieden.

Im Mittelpunkt der Untersuchungen stand der diagnostische Nutzen von Tests zur Bestimmung der physischen Aktivität und Fitness von Patienten mit Osteoporose.

Da das Alter bekanntermaßen einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung von Osteoporose- bedingten Frakturen darstellt, wurde zudem untersucht, ob die Zusammenhänge der physischen Parameter und der jeweiligen Frakturanzahl in verschiedenen Altersgruppen variieren.

Durch biochemische Blutuntersuchungen sollte analysiert werden, welche Parameter mit dem Auftreten von vertebrealen oder nicht- vertebrealen Frakturen bei den Patienten assoziiert waren. In der Folge sollte die prospektive Bedeutung dieser Werte in Diagnostik und Therapie der Osteoporose validiert werden.

Weiterhin erfolgten Untersuchungen zum Einfluss der Medikation der Patienten auf die Anzahl und Lokalisation von erlittenen Knochenbrüchen.

Es wurde zwischen Pharmaka mit nachgewiesenem positiven oder negativen Einfluss auf die Knochenstabilität, sowie solchen Medikamenten unterschieden, bei denen kein primärer Einfluss auf die Frakturneigung bekannt ist.

Die Ergebnisse aller Analysen sollten schließlich hinsichtlich der Praktikabilität und des klinischen Nutzens der genannten Testverfahren zur besseren Einschätzung des individuellen Frakturrisikos von Patienten mit Osteoporose diskutiert werden.

3. Material und Methoden

3.1 Charakteristik des Patientenkollektivs

Für diese retrospektive Arbeit wurden Patientendaten der endokrinologischen Spezialsprechstunde der Klinik für Innere Medizin I des Südstadtklinikums Rostock genutzt.

In der Sprechstunde, die seit 2008 durchgeführt wird, werden jährlich bis zu 1200 Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern betreut. Neben seltenen endokrinologischen Erkrankungen stehen die Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus, der Osteoporose, sowie der Adipositas im Vordergrund der Spezialambulanz.

Bis einschließlich August 2012 wurden Daten von 174 Patienten mit der Diagnose Osteoporose hinsichtlich diverser Auswahlkriterien verwendet.

Das Alter der Patienten betrug im Mittel 67,19 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Datenerfassung (Stichtag 31.12.2012) 31 Jahre, der älteste Patient 92 Jahre alt. Unter den 174 berücksichtigten Patienten waren 52 männlich und 122 weiblich.

3.2 Datenerhebung

Jeder Patient, der die osteologische Sprechstunde besuchte, wurde nach einem standardisierten System untersucht.

Zunächst erfolgte eine ausführliche Anamnese des Patienten mit Hilfe eines an die aktuellen Leitlinien zur Osteoporose angelehnten Fragebogens. Damit wurden Vorerkrankungen, die eine Osteoporose begünstigen können, Anzahl und Lokalisation früherer Frakturen, Voroperationen, Ernährungsgewohnheiten, sowie ein Nikotin- oder Alkoholabusus erfragt.

In der Medikamentenanamnese wurde, neben der aktuellen Medikation, besonderen Wert auf potentiell knochenschädigende Arzneimittel gelegt, die der Patient aktuell oder in der Vergangenheit einnahm.

Für diese Arbeit wurden alle von den Patienten eingenommenen Medikamente erfasst und in drei Gruppen unterteilt. Die Einordnung in diese Gruppen erfolgte auf Grundlage pharmakologisch erwiesener und empirisch gewonnener Erkenntnisse bezüglich der Wirkung der jeweiligen Arzneimittel auf den Knochenstoffwechsel. Es wurde in die Gruppen „n“, für negativen, „p“, für positiven, und „u“, für unsicheren Einfluss auf den

Knochenstoffwechsel unterschieden (s. Tab.1). Das international verwendete ATC-Klassifikationssystem fand aufgrund seiner fehlenden Spezifik hinsichtlich des ossären Metabolismus in dieser Arbeit keine Berücksichtigung.

Tabelle 1: Zuordnung der von Osteoporosepatienten eingenommenen Medikamente in drei Einflussgruppen

Gruppe	eingenommene Medikamente laut Anamnese
n	<i>Falithrom, Glucocorticoide, Duloxetine, Mirtazapin, Pregabalin, Carbamazepin, Phenytoin, Benzodiazepine, Amitriptylin, PPI, Citalopram, MTX, Tacrolimus, Risperidon, Topiramat, Pramipexol, Baclofen, Haloperidol, Gabapentin, Targin, Quetiapin, Gold, Sirolimus, Rosiglitazone, Budesonid, Aromatasehemmer, Tamoxifen</i>
p	<i>Cholecalciferol, Calcium, Risedronat, Ibandronsäure, Parathormon, Denosumab, Didronel, Alendronsäure, B-Blocker, Statine, DOSS, HCT, Fosavance, Zoledronsäure, Strontiumranelat, Calcimagon/Calcilac, Teriparatid, Pamidronsäure</i>
u	<i>Alpha- Blocker, Pentalong, Digitoxin, Ramipril, Piretamid, Amiodaron, Clopidogrel, Dronedaronhydrochlorid, Meloxicam, Crataegutt/Craegium, ASS, ISDN, Azathioprin, Mictonorm, L-Dopa, Sartane, Folsäure, Raloxifenhydrochlorid, Opiode, Arcoxia, Flecainid, Novamin, Pilocarpin, L-Thyroxin, Verapamil, Trimipramin, Schleifendiuretika, Vitamin B12, Dabigatran, Katadolon, ISMN, Kreon, Dihydropyridine, Telfast, Allopurinol, Ibuprofen, Biotin, Bortezomib, , Melphalan, Mg, Beta- Mimetika, Urapidil, MCP, Isicom, Adalimumab, Sympal, Diclofenac, Estrogene, Tevabone, Triamcinolon, Finasterid, Leflunomid, Cotrimoxazol, Arlevert, Thyronajod, Clarithromycin, Abatacept, Febuxostat, Indometacin, Symbicort, Mebeverin, Ivabradin, Selen, Zytostatika, Tolperison, Ezetimib, VitB 1+6, Paracetamol, Dihydralazin, Amlodipin, Leuprorelin, Glyceroltrinitrat, Metamizol</i>

Zusätzlich erfolgte eine Schmerzanamnese mit Erfassung von Lokalisation, Zeitpunkt, Art und Intensität der Schmerzen mittels bekannter Schmerzskalen (VRS oder VAS).

Im Mittelpunkt stand jedoch eine gründliche klinische Untersuchung des Patienten mit Erhebung des gesamten internistischen Status, um Hinweise auf das Vorliegen einer Knochenerkrankung zu gewinnen.

Dabei wurde insbesondere auf die klinischen Zeichen einer Osteoporose geachtet:

- Tannenbaumphänomen
- Degenerative Wirbelsäulenveränderungen: Skoliose, Verstärkung der Brustkyphose, sowie der Hals- und Lendenlordose
- lokaler Klopfschmerz über der Wirbelsäule

- Stauchungsschmerz
- Körpergrößenverlust von > 4 cm insgesamt
- „Osteoporosebäuchlein“

An die körperliche Untersuchung schlossen sich eine Reihe von Messungen und Tests an:

Das Körpergewicht und die Körpergröße wurden über eine kombinierte Säulenwaage mit Längenmessgerät (SOEHNLE Professional 7700) gemessen. Daraus wurde der BMI des Patienten, mittels der bekannten Formel, Körpergewicht dividiert mit dem Quadrat der Körpergröße [kg/m^2], berechnet. Wichtig dabei war, die aktuelle Körpergröße und nicht die vom Patienten seit Jahren bekannte Größe zu verwenden.



Abb. 1: Säulenwaage

Der Körperfett- und Muskelanteil und das viszerale Fett wurden mit Hilfe eines Körperanalysegerätes der Marke OMRON (Karada Scan BF511) bestimmt. Das Gerät berechnet die genannten Parameter mithilfe bioelektrischer Impedanzmessungen. Muskelgewebe verfügt über einen hohen Wasseranteil und leitet somit gut elektrische Impulse, Fettgewebe hingegen nicht. Das Gerät sendet dabei einen sehr schwachen, für den Patienten nicht spürbaren Impuls (0,5 mA) durch den Körper, der entsprechend der Körperzusammensetzung mehr oder weniger stark geschwächt wird und schließlich wieder durch das Gerät detektiert wird. Anhand voreingestellter Formeln, die verschiedene Faktoren wie das Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und den elektrischen Widerstand berücksichtigen, wird der gewünschte Parameter berechnet. Das Verfahren gilt als besonders genau, ist einfach anwendbar und dadurch praxisrelevant. Im Alltag einer endokrinologischen Sprechstunde mit hohem Patientenaufkommen ist die Impedanzmessung somit nahezu unabdingbar.



Abb. 2: Körperanalysegerät

Daran anschließend folgte, bei ausreichend gutem klinischem Zustand des Patienten, die Durchführung von klinischen Tests zur Prüfung der physischen Aktivität.

3.2.1 Messung der Armkraft

Bei diesem Test wurde die Kraft der Arm- und Handmuskulatur isoliert für jede Körperseite geprüft. Dafür wurde ein hydraulisches Handdynamometer (Saehan Corp.) verwendet. Dieses sollte mit einer Hand gehalten, und bei Flexion des Armes im Ellenbogengelenk von 90° und Adduktion von 0°, mit maximal möglicher Kraft betätigt werden.



Abb. 3, 4 und 5: Handdynamometer, Saehan Corp.



Abb. 6: Verwendungsbeispiel des Handdynamometers [111]

3.2.2 Chair- Rising- Test

Bei diesem Test wird vor allem die Muskulatur des Rumpfes und der Beine beurteilt. Der Gleichgewichtssinn wird ebenfalls geprüft, da der Patient seine Arme hierbei nicht zur Hilfe nehmen darf. Es wird die Zeit in Sekunden manuell mittels Stoppuhr gemessen, die ein Patient benötigt, um fünf Mal von einem feststehenden Stuhl, bestenfalls ohne Armlehnen und ohne Federung, aufzustehen.



Abb. 7: Durchführung des Chair- Rising- Tests [112]

3.2.3 Tandemstand

Der Tandemstandtest prüft ebenfalls die Rumpf- und Beinmuskulatur, sowie zusätzlich die neuromuskuläre Koordination.

Bei diesem Test soll die Versuchsperson möglichst ohne Unterstützung durch den Untersucher oder durch Festhalten an Wänden oder Gegenständen so lange wie möglich im Tandemstand verharren. Dazu wird ein Fuß direkt vor den anderen gestellt, sodass beide

Füße eine Linie bilden. Dann wird die Zeit per Stoppuhr gemessen, in welcher der Patient diese Position halten kann.



Abb. 8: Durchführung des Tandemstandtests [113]

3.2.4 Ganggeschwindigkeit

Hierbei wurden die Patienten aufgefordert eine bestimmte Strecke in einem selbst gewählten, subjektiv zügig empfundenen Schrittempo zu absolvieren. Es wurde die Zeit mittels Stoppuhr gemessen, die die Patienten für die jeweilige Strecke benötigten. Die Länge der Strecke in Metern wurde zuvor mit Hilfe eines Maßbandes bestimmt. Die Ganggeschwindigkeit wurde anschließend mit der Formel $\text{Weg} / \text{Zeit} [\text{m/s}]$ berechnet.

3.2.5 Blutentnahme und Laboruntersuchung

Zur Bestimmung der Osteoporosemarker wurde jedem Patienten während der Sprechstunde Blut abgenommen. Die Entnahme erfolgte beim sitzenden Patienten vorzugsweise aus der Vena mediana cubiti oder anderen peripheren Arm- oder Handvenen. Anschließend wurden die Proben in der Abteilung für Labordiagnostik des Südstadt Klinikums Rostock biochemisch untersucht.

Die in dieser Arbeit berücksichtigten Parameter Vitamin D₃ (25- Hydroxy Vitamin D (25(OH)D), Parathormon, Alkalische Phosphatase, Ostase (knochenspezifische alkalische Phosphatase) und Trap5b (Tatrat resistente saure Phosphatase 5b) wurden wie nachfolgend beschrieben bestimmt.

Tabelle 2: Übersicht der berücksichtigten Laborparameter

Parameter	physiologische Bedeutung	Messverfahren (Material)	Gerät/ Hersteller	Einheit	Referenzbereich
25(OH)D	Knochenmineralisation (Aufbau)	direkter kompetitiver Chemilumineszenzimmunoassay (CLIA)(EDTA-Plasma oder Lithium-Heparin-Blut)	LIASION® / DiaSorin	nmol/l	>150
PTH	Knochenabbau (Osteoklastenaktivierung)	sequentieller 2-Schritt- Festphasen- Chemilumineszenzimmunoassay (EDTA- Plasma)	IMMULITE 2000®/ Siemens Healthcare Diagnostic s Products Ltd.	pmol/l	1,48- 7,63
AP	Knochenaufbau, unspezifisch	enzymatischer Test (Serum)	Beckman Coulter/ Olympus	µkat/l	0,66- 2,25
Ostase	Knochenaufbau, spezifisch für Osteoblasten	Sandwich- Immunoassay (2-seitiger immunoluminometrischer Assay (Serum)	LIAISON® / DiaSorin	µg/l	6,9- 20,1
Trap5b	Knochenabbau (Osteoklasten)	ELISA- Handtest (Serum)	BoneTrap ®/IDS	U/l	1,5- 4,7

3.2.6 Konventionelles Röntgen und Knochendichtemessung

Bei Verdacht auf noch nicht diagnostizierte Frakturen erfolgte im Anschluss an die Sprechstunde eine Röntgenuntersuchung der interessierenden Skelettregion in der Abteilung für Radiologie des Südstadtklinikums Rostock.

Sofern die Knochendichte noch nicht bekannt war, wurde im Verlauf die Knochendichtemessung (DEXA) am Patienten durchgeführt.

3.3 Statistische Analyse

3.3.1 Deskriptive Statistik

Die erhobenen Daten der 174 Patienten wurden den ausgewählten Variablen entsprechend mit Hilfe von Microsoft® Excel® 2013 (aus Microsoft Office Professional Plus 2013) erfasst. Die Auswertung der Daten erfolgte ebenfalls mit Excel®, sowie mittels SAS Software 9.4 (Copyright (c) 2002-2012 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Zur Untersuchung der beiden Zielvariablen „periphere Frakturen“ (pFx) und „Wirbelkörperfrakturen“ (WKFx) wurde eine Einteilung der Patientendaten hinsichtlich der Frakturlokalisation in vier Gruppen vorgenommen: „OFx“ (keine Frakturen), „pFx“ (ausschließlich periphere Frakturen), „WKFx“ (ausschließlich vertebrale Frakturen) und „p+WKFx“ (sowohl periphere als auch vertebrale Frakturen).

Tabelle 3: Einteilung der Patienten in Gruppen hinsichtlich ihrer Frakturlokalisation

Gruppe	n	%n	n (w)	n (m)	% (w)	% (m)
OFx	38	21,84	29	9	76,32	23,68
pFx	46	26,44	37	9	80,43	19,57
WKFx	33	18,97	19	14	57,58	42,42
p+WKFx	57	32,76	37	20	64,91	35,09

Als periphere Frakturen wurden alle anamnestisch und röntgenologisch erfassten Knochenbrüche außerhalb der Wirbelsäule bezeichnet.

Die Verteilung der Patienten in den vier einzelnen Gruppen wurde anschließend statistisch ausgewertet. Es wurden die relativen Häufigkeiten angegeben, da es sich bei der Einteilung der Patienten in die vier Gruppen um kategoriale Variablen handelt. Die Ergebnisse wurden in Kreisdiagrammen dargestellt.

Die kontinuierlichen Variablen (AK, GS u.s.w.) wurden hinsichtlich ihrer Verteilung in den einzelnen Gruppen mithilfe der deskriptiven Parameter Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, Standardabweichung und Fehler statistisch aufgearbeitet. Diese Ergebnisse wurden teilweise in Tabellen, aber auch in Box Plots und Säulendiagrammen dargestellt.

3.3.2 Induktive Statistik

Im Anschluss daran wurde der Einfluss der betrachteten Parameter Körpermaße (KGr, KG, BMI, MG, FG, vF, Bu), der Testergebnisse (AK links/rechts, TS, CRT, GS), der Medikation („positiv“, „negativ“, „unklar“, „Ca+ 25OHD“) und des Alters auf die Zielvariablen „pFx“ und „WKFx“ untersucht.

Dazu wurde, bei kategorialen Variablen, der Spearman- Korrelationskoeffizient zur Bestimmung des grundlegenden Einflusses der Parameter auf das Frakturgeschehen verwendet. Es wurde stets zwischen peripheren und vertebralem Frakturen unterschieden.

Des Weiteren wurden der F- und der Chi- Quadrat- Test genutzt, um Unterschiede der einzelnen Parameter hinsichtlich ihrer Verteilung in den vier Gruppen herauszuarbeiten.

Im Anschluss daran wurde geprüft, ob diese Unterschiede auch im direkten Vergleich einzelner Gruppen miteinander signifikant sind. Dafür wurde ein paarweiser Vergleich aller Mittelwerte gegeneinander („multiple Alignment“) nach Tukey Kramer durchgeführt.

Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05\%$ festgelegt. Tendenzen wurden bis zu einem Niveau von $\alpha=0,1\%$ angegeben.

4. Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

4.1.1 Charakterisierung der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Frakturlokalisation

Von den insgesamt 174 Patienten waren 122 weiblich und 52 männlich.

38 Patienten hatten keinerlei Frakturen (0Fx), davon waren 29 weiblich und 9 männlich. Die Gruppe der ausschließlich peripheren Frakturen (pFx) umfasste 46 Patienten, darunter 37 Frauen und 9 Männer. Die dritte Gruppe (WKFx) bildeten 19 Frauen und 14 Männer. Der vierten Gruppe (p+WKFx) wurden insgesamt 57 Patienten zugeordnet, wobei 37 weiblich und 20 männlich waren.

Tabelle 4: Übersicht über die Verteilung der Patienten nach Frakturlokalisation und Geschlecht (n=174)

Gruppe	n gesamt	%n	n (w)	n (m)	% (w)	% (m)
0Fx	38	21,84	29	9	76,32	23,68
pFx	46	26,44	37	9	80,43	19,57
WKFx	33	18,97	19	14	57,58	42,42
p+WKFx	57	32,76	37	20	64,91	35,09

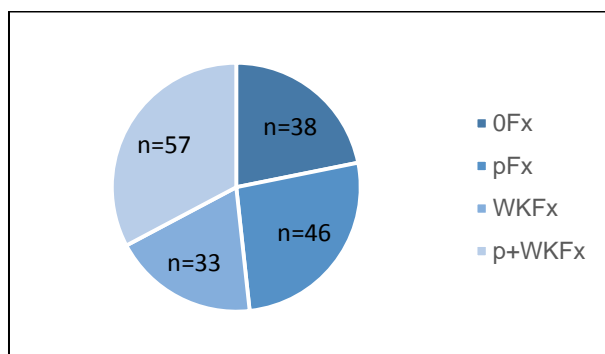


Abb. 9: Anteile der Patienten entsprechend der Frakturlokalisation

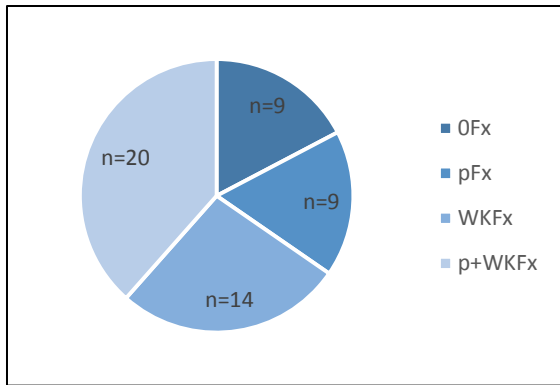


Abb. 10: Anteile männlicher Patienten entsprechend der Frakturlokalisation

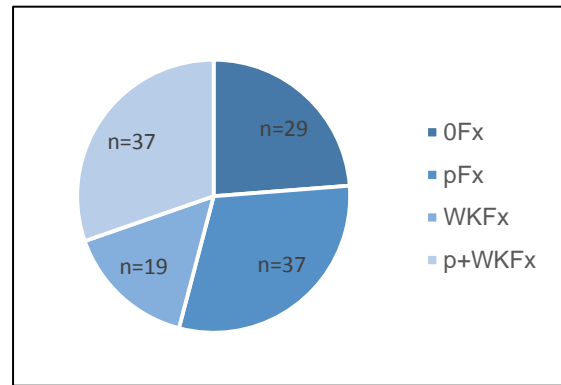


Abb. 11: Anteile weiblicher Patienten entsprechend der Frakturlokalisation

4.1.2 Charakterisierung der Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Das durchschnittliche Alter aller 174 Patienten betrug $67,2 \pm 10,8$ Jahre. Das durchschnittliche Alter aller in dieser Arbeit erfassten männlichen Patienten betrug $65,1 \pm 11,1$ Jahre, das der Patientinnen $68,1 \pm 10,6$ Jahre. Weibliche Osteoporosepatienten waren also in diesem Kollektiv durchschnittlich etwa 3 Jahre älter als männliche Patienten.

4.2 Physische Parameter bei Osteoporosepatienten in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation

4.2.1 Größe, Gewicht und BMI

Tabelle 5: Körpergröße (KGr), Körpergewicht (KG) und BMI in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation

Gruppe	n	KGr [cm] LSM \pm SEM	KG [kg] LSM \pm SEM	BMI [kg/m ²] LSM \pm SEM
0Fx	38	164,5 \pm 8,5	72,8 \pm 14,9	26,7 \pm 4,2
pFx	46	164,6 \pm 6,7	69,3 \pm 10,9	25,5 \pm 3,3
WKFx	33	165,8 \pm 10,2	71,5 \pm 11,2	25,9 \pm 2,9
p+WKFx	57	164,5 \pm 9,6	74,5 \pm 17,7	27,4 \pm 5,1
gesamt	174	164,8 \pm 8,7	72,2 \pm 14,4	26,5 \pm 4,1

Patienten mit vertebrealen Frakturen waren in unserem Patientenkollektiv durchschnittlich am größten ($165,8 \pm 10,2$ cm), gefolgt von Patienten mit nur peripheren Brüchen ($164,6 \pm 6,7$ cm), sowie Patienten ohne Frakturen ($164,5 \pm 8,5$ cm) oder mit Brüchen in beiden Lokalisationen ($164,5 \pm 9,6$ cm).

Die absoluten Größenunterschiede waren jedoch gering und auch im direkten paarweisen Vergleich der Gruppen mittels Tukey Kramer- Test waren diese Differenzen nicht signifikant.

Die Analyse der Patientengruppen hinsichtlich des Körpergewichtes ergibt eine andere Rangfolge: Das durchschnittlich höchste Gewicht wiesen Patienten der Gruppe „p+WKFx“ auf mit $74,5 \pm 17,7$ kg. Patienten der Gruppe „0Fx“ wogen durchschnittlich $72,8 \pm 14,9$ kg. An dritter Stelle sind Patienten mit vertebrealen Frakturen einzuordnen ($71,5 \pm 11,2$ kg). Das niedrigste durchschnittliche Körpergewicht hatten Patienten mit ausschließlich peripheren Frakturen ($69,3 \pm 10,9$ kg).

Die gleiche Rangfolge der Gruppen ergab sich nach Berechnung des BMI. Den höchsten BMI wiesen Patienten der Gruppe „p+WKFx“ auf ($27,4 \pm 5,1$ kg/m²). Daran anschließend wurde bei Patienten ohne Frakturen ein BMI von durchschnittlich $26,7 \pm 4,2$ kg/m² errechnet. Patienten der Gruppe „WKFx“ hatten einen durchschnittlichen BMI von $25,9 \pm 2,9$ kg/m². Bei Patienten mit ausschließlich peripheren Frakturen wurde ein BMI von $25,5 \pm 3,3$ kg/m² berechnet. Der durchschnittliche BMI aller Patienten betrug $26,5 \pm 4,1$ kg/m².

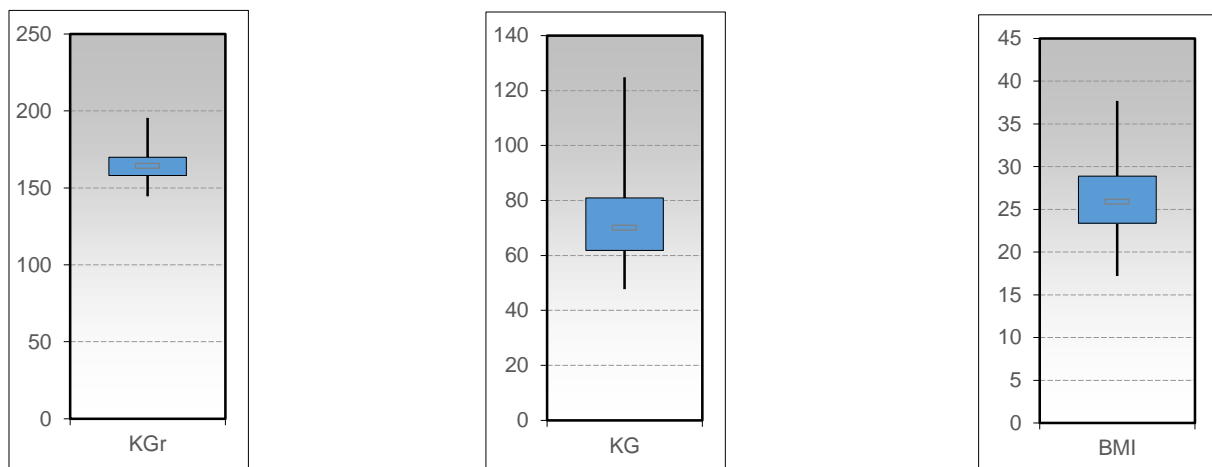


Abb. 12: Statistische Verteilung aller Patientendaten von KGr, KG und BMI

4.2.2 Bauchumfang

Tabelle 6: Bauchumfang (BU) in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation:

Gruppe	n	BU [cm] LSM ± SEM
0Fx	24	102,9 ± 10,5
pFx	20	97,5 ± 7,3
WKFx	12	101,1 ± 8,5
p+WKFx	22	103,4 ± 10,6
gesamt	78	101,4 ± 9,7

Die Analyse des Parameters „BU“ führt zur gleichen Rangfolge der Patientengruppen wie zuvor bei KG und BMI dargestellt.

Durchschnittlich wurden 101,4 ± 9,7 cm gemessen. Der größte Wert wurde mit 103,4 ± 10,6 cm in Gruppe „p+WKFx“ gemessen. Der zweitgrößte Bauchumfang wurde mit 102,9 ± 10,5 cm bei Patienten ohne Frakturen bestimmt. Gruppe „WKFx“ einen durchschnittlichen Bauchumfang von 101,1 ± 8,5 cm. Patienten mit peripheren Frakturen hatten mit 97,5 ± 7,3 cm den geringsten Wert.

Die Gruppenunterschiede sind im paarweisen multiplen Vergleich (Tukey Kramer Test) nicht signifikant.

4.2.3 Viszerales Fett

Tabelle 7: Anteil an viszeralem Fett [%] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation:

Gruppe	n	VF [%] LSM ± SEM
0Fx	38	10,1 ± 4,2
pFx	45	8,5 ± 2,9 ^a
WKFx	31	9,9 ± 3,1
p+WKFx	55	10,6 ± 4,3 ^a
gesamt	169	9,8 ± 3,8

p<0,05 für a:a

Die Rangfolge der Patientengruppen beim Parameter „vF“ stellt sich analog zu den Parametern KG und BMI dar.

Durchschnittlich wurden 9,8 ± 3,8% Bauchfett gemessen.

In der „p+WKFx“- Gruppe wurden 10,6 ± 4,3% viszerales Fett bestimmt, was dem größten Mittelwert aller Gruppen entspricht.

Die Gruppe ohne Frakturen wies durchschnittlich $10,1 \pm 4,2\%$ viszeraleles Fett auf. Bei den Patienten mit ausschließlich vertebralem Frakturen konnten $9,9 \pm 3,1\%$ gemessen werden. Am wenigsten viszeraleles Fett hatte im Mittel die Gruppe „pFx“ mit $8,5 \pm 2,9\%$.

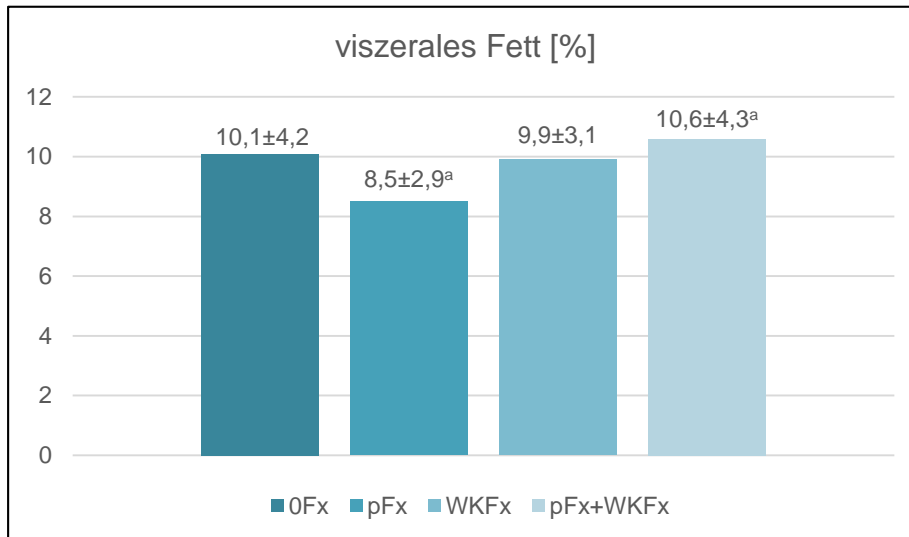


Abb. 13: Anteil in % an viszeralem Fett in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
 $p = < 0,05$ für a:a

Im direkten paarweisen multiplen Vergleich nach Tukey Kramer unterscheiden sich Gruppe „pFx“ und „p+WKFx“ signifikant voneinander ($p = 0,02$).

Mittels Spearman Korrelation lässt sich ein signifikanter Einfluss des Parameters „VF“ auf die Anzahl vertebraler Frakturen (WKFx) nachweisen.

Spearman Korrelation: Parameter „VF“ zu n WKFx

Spearman Korrelationskoeffizient	p-Wert des Tests gegen 0	Anzahl Wertepaare
WKFx	WKFx	NWKFx
+0,178719079	0,020079754	169

Danach korreliert der Parameter „VF“ signifikant positiv ($p = 0,02$) mit der Anzahl vertebraler Frakturen. Je mehr Wirbelkörperbrüche ein Patient hatte, desto mehr viszeraleles Fett konnte nachgewiesen werden.

4.2.4 Fettgehalt

Tabelle 8: Körperfettgehalt (FG) [%] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation:

Gruppe	n	FG [%] LSM ± SEM
OFx	38	35,7 ± 8,2
pFx	45	34,0 ± 7,7
WKFx	31	32,9 ± 8,9
p+WKFx	55	34,7 ± 10,7
gesamt	169	34,4 ± 9,1

Es wurde ein durchschnittlicher Körperfettgehalt von $34,4 \pm 9,1\%$ gemessen.

Dabei wiesen Patienten ohne Frakturen den größten Anteil mit $35,7 \pm 8,2\%$ auf, gefolgt von Patienten der Gruppe „p+WKFx“ mit $34,7 \pm 10,7\%$ und Gruppe „pFx“ mit $34 \pm 7,7\%$.

Der geringste Körperfettanteil wurde bei Patienten mit ausschließlich vertebrealen Frakturen gemessen ($32,9 \pm 8,9\%$).

Der paarweise Vergleich mittels Tukey Kramer Test zeigte, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestehen.

4.2.5 Muskelgehalt

Tabelle 9: Muskelgehalt (MG) [%] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation:

Gruppe	n	MG [%] LSM ± SEM
OFx	38	27,0 ± 4,0
pFx	44	27,7 ± 4,0
WKFx	31	28,3 ± 4,8
p+WKFx	55	27,8 ± 4,9
gesamt	168	27,7 ± 4,4

Der durchschnittliche Muskelgehalt aller Patienten wurde mit $27,7 \pm 4,4\%$ bestimmt.

Patienten der Gruppe „WKFx“ wiesen den größten durchschnittlichen Muskelanteil an der Gesamtkörpermasse von $28,3 \pm 4,8\%$ auf, gefolgt von Patienten der Gruppe „p+WKFx“ mit durchschnittlich $27,8 \pm 4,9\%$.

Bei Gruppe „pFx“ wurden durchschnittlich $27,7 \pm 4\%$ gemessen. Patienten ohne Frakturen hatten mit $27 \pm 4\%$ den durchschnittlich geringsten Muskelgehalt.

Im direkten paarweisen Vergleich nach Tukey Kramer unterscheiden sich die Patientengruppen hinsichtlich des Muskulaturanteils nicht signifikant.

4.3 Physische Aktivitätsparameter bei Osteoporosepatienten in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation

Im Folgenden wird dargestellt, wie sich die Patienten, entsprechend ihrer Frakturlokalisationen, in Bezug auf die klinischen Tests Armkraftmessung links und rechts, CRT, TS und GS voneinander unterscheiden.

4.3.1 Armkraft

Tabelle 10: Armkraft [kg] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation:

Gruppe	n	AK links [kg] LSM ± SEM	AK rechts [kg] LSM ± SEM
OFx	35	28,2 ± 11,3	28,8 ± 11,3
pFx	44	25 ± 7,1	26,8 ± 8,5
WKFx	32	29,0 ± 11,8	31,0 ± 11,8
p+WKFx	51	27 ± 11,0	28,7 ± 11,9
gesamt	162	27,1 ± 10,4	28,7 ± 10,9

Aus der oben dargestellten Tabelle geht hervor, dass Patienten mit peripheren Frakturen sowohl auf der linken, als auch auf der rechten Seite durchschnittlich die geringste Armkraft aufwiesen (AKlinks: 25 ± 7,1 kg/ AKrechts: 26,8 ± 8,5 kg).

Patienten, die nur vertebrale Frakturen erlitten haben, zeigten für beide Seiten gleichermaßen die besten Ergebnisse in der Armkraftmessung (AKlinks: 29 ± 11,8 kg/ AKrechts: 31 ± 11,8 kg).

Patienten ohne Knochenbrüche erreichten die zweitbesten Ergebnisse, links wie auch rechts (AKlinks: 28,2 ± 11,3 kg/ AKrechts: 28,8 ± 11,3 kg).

Patienten mit vertebrealen und peripheren Frakturen erreichten nach der Gruppe „pFx“ das zweitschlechteste Ergebnis (AKlinks: 27 ± 11 kg/ AKrechts: 28,7 ± 11,9 kg).

Insgesamt wurden auf der rechten Seite durchschnittlich höhere Werte gemessen, als auf der linken Seite.

Tabelle 10a: Statistische Verteilung des Parameters „Armkraft links/rechts“ aller Osteoporosepatienten

Parameter	Median	unteres Quartil	Minimum	Maximum	oberes Quartil
AK links	24	20	8	61	30,75
AK rechts	26	22	4	70	34

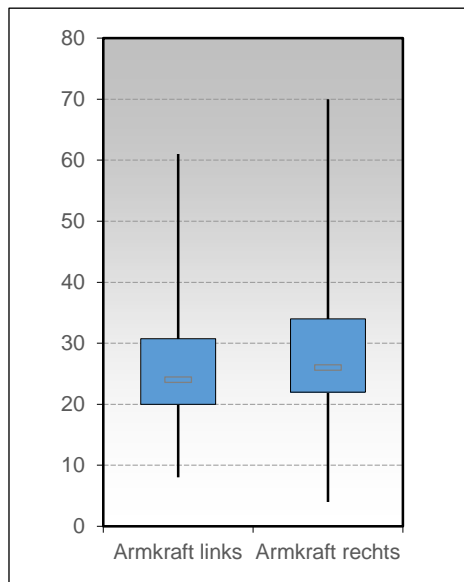


Abb. 14: Boxplot Statistische Verteilung des Parameters „Armkraft links/rechts“ aller Osteoporosepatienten

Die Gruppen unterscheiden sich im paarweisen multiplen Vergleich (nach Tukey Kramer) nicht signifikant voneinander. Jedoch haben beide Parameter, sowohl die Armkraft auf der linken, als auch auf der rechten Seite, tendenziell einen Einfluss auf die Zahl peripherer Frakturen. Anhand der Spearman Korrelation wurden folgende Beziehungen herausgearbeitet:

Die Armkraft auf der rechten Seite korreliert tendenziell negativ ($p = 0,096$) mit der Anzahl peripherer Frakturen. Je mehr periphere Frakturen auftraten, desto geringer ist die Armkraft rechts. Die Armkraft auf der linken Seite zeigt tendenziell dieselbe Beziehung bezüglich der Zahl peripherer Knochenbrüche ($p = 0,064$). Je mehr pFx, desto geringer ist die Armkraft links. Hervorzuheben ist, dass der Parameter „AK links“ stärker mit pFx korreliert als der Parameter „AK rechts“.

Spearman Korrelation: „AK links/rechts“ zu n (pFx)

	Spearman Korrelationskoeffizient	p-Wert des Test gegen 0	Anzahl Wertepaare
Parameter	pFx	pFx	n(pFx)
AKrechts	-0,131354167	0,095684241	162
AKlinks	-0,145742572	0,064237318	162

4.3.2 Tandemstand

Tabelle 11: Tandemstand [s] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation:

Gruppe	n	TS [s] LSM ± SEM
OFx	34	8,8 ± 2,3
pFx	41	9 ± 3,0
WKFx	29	8 ± 3,6
p+WKFx	54	7,7 ± 4,8
gesamt	158	8,3 ± 3,8

Im zweiten klinischen Test, der Messung der Zeit im Tandemstand, wurden folgende Ergebnisse festgestellt:

Die längste Zeit konnten Patienten der Gruppe mit nur peripheren Frakturen im Tandemstand verweilen (9 ± 3 s).

Das zweitbeste Ergebnis erzielten Patienten ohne Frakturen ($8,8 \pm 2,3$ s). Das drittbeste Ergebnis wurde von Patienten mit Wirbelkörperbrüchen erreicht ($8 \pm 3,6$ s). Die geringste Zeit im Tandemstand konnten Patienten mit sowohl peripheren als auch vertebrealen Frakturen bewältigen ($7,7 \pm 4,8$ s).

Im paarweisen Vergleich der Frakturgruppen hinsichtlich des Parameters „TS“ zeigte sich keine Signifikanz in den Gruppendifferenzen.

Allerdings hat der Parameter „TS“ einen tendenziellen Einfluss auf die Anzahl vertebraler Frakturen, was sich mit Hilfe des Spearman Korrelationskoeffizienten nachweisen ließ:

Spearman Korrelation: Parameter „TS“ zu n WKFx

Spearman Korrelationskoeffizient	p-Wert des Tests gegen 0	Anzahl Wertepaare
WKFx	WKFx	NWKFx
-0,143912696	0,072147929	157

Demnach korreliert die Zeit, die ein Osteoporosepatient im Tandemstand verbringen kann, tendenziell negativ ($p=0,07$) zur Anzahl vertebraler Frakturen. Je mehr Wirbelkörperbrüche ein Patient aufweist, desto kürzer ist die Zeit, in welcher er im Tandemstand stehen kann.

Bezieht man das Geschlecht und das Alter mit ein in diese Rechnung, so zeichnet sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Parameter „TS“ und der Anzahl

vertebraler Frakturen bei weiblichen Patienten insgesamt, und im Alter zwischen 60 und 70 Jahren ab:

Tabelle 11a: Spearman Korrelation: Parameter „TS“ zu n WKFx nach Geschlecht und Alter

Geschlecht	Alter	Spearman Korrelationskoeffizient	P- Wert des Tests gegen 0	Anzahl WKFx
m	alle	-0.13349	0,3765	46
m	< 60	-0,42965131	0,109965178	15
m	60-70	-0,16293763	0,594821684	13
m	> 70	0,04777897	0,850670566	18
w	alle	-0.19051	0,0452	111
w	< 60	0,063724571	0,76218086	25
w	60-70	-0,39730475	0,049225544	25
w	> 70	-0,13738467	0,291047384	61

Je mehr Wirbelkörperfrakturen eine Patientin aufwies, desto schlechter führte sie den Tandemstandtest aus, insbesondere in der Altersgruppe 60- 70- jähriger Patientinnen. Bei männlichen Patienten findet sich kein signifikanter Zusammenhang.

4.3.3 Chair Rising Test

Tabelle 12: Chair Rising Test (CRT) in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation:

Gruppe	n	CRT [s] LSM \pm SEM
0Fx	28	9,5 \pm 1,5 ^{a,b}
pFx	38	9,9 \pm 3,3 ^{c,d}
WKFx	27	12,7 \pm 3,9 ^{a,c}
p+WKFx	50	11,9 \pm 3,7 ^{b,d}
gesamt	143	11,1 \pm 3,5

p \leq 0,01 für a:a, c:c; p $<$ 0,05 für b:b, d:d

Im dritten Test zur Prüfung der physischen Aktivität, dem Chair Rising Test, benötigten die Patienten ohne Frakturen die geringste Zeit, um das geforderte Übungsziel zu erreichen (9,5 \pm 1,5 s).

Das zweitbeste Ergebnis wurde von Patienten mitausschließlich peripheren Knochenbrüchen erzielt (9,9 \pm 3,3 s). Die Gruppe „p+WKFx“ benötigte 11,9 \pm 3,7 s, und erreichte damit den drittbesten Wert. Patienten mit vertebrealen Frakturen benötigten durchschnittlich die längste Zeit, um den Test zu absolvieren (12,7 \pm 3,9 s).

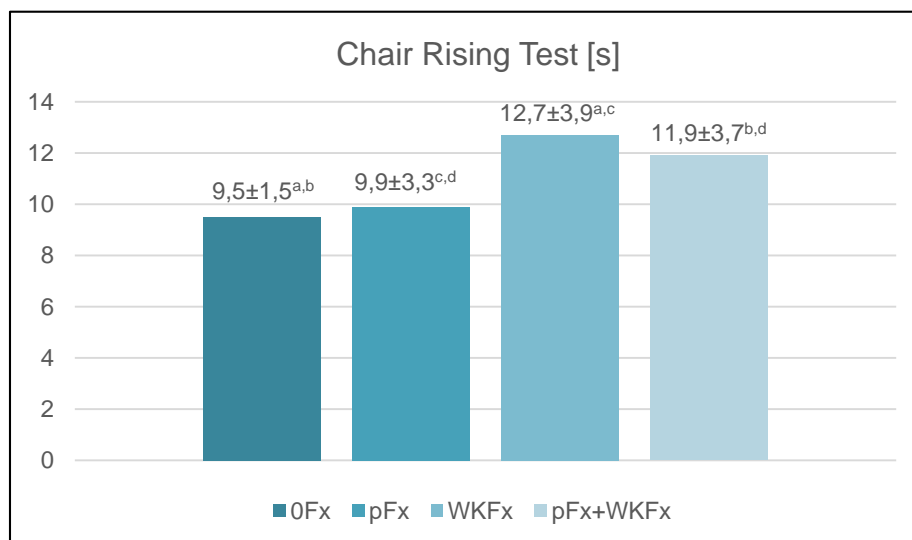


Abb. 15: „CRT“ in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
p \leq 0,01 für a:a, c:c; p $<$ 0,05 für b:b, d:d

Die Gruppen unterscheiden sich im paarweisen multiplen Vergleich nach Tukey Kramer wie folgt voneinander: Gruppe „0Fx“ und Gruppe „WKFx“ unterscheiden sich signifikant voneinander (p= 0,002). Ebenfalls signifikant ist der Unterschied zwischen Gruppe „0Fx“ und Gruppe „p+WKFx“ (p= 0,01), sowie zwischen der Gruppe „WKFx“ und Gruppe „pFx“ (p=

0,006). Schließlich unterscheiden sich die Patienten der Gruppe „pFx“ und „p+WKFx“ auch signifikant voneinander ($p=0,04$).

Nach statistischer Auswertung mittels Spearman Korrelation findet sich ein signifikanter Einfluss des Parameters „CRT“ auf die Anzahl vertebraler Frakturen:

Spearman Korrelation: Parameter „CRT“ zu WKFx

Spearman Korrelationskoeffizient	p-Wert des Tests gegen 0	Anzahl Wertepaare
WKFx	WKFx	n(WKFx)
0,355127439	1,34805E-05	143

$p < 0,001$

Der Parameter „CRT“ korreliert positiv und hoch signifikant mit der Zahl vertebraler Frakturen ($p < 0,001$). Je mehr Wirbelkörperbrüche ein Patient hat, desto mehr Zeit benötigt er, um den CRT zu absolvieren.

4.3.4 Ganggeschwindigkeit

Die normale, selbst gewählte Ganggeschwindigkeit der Patienten wurde als vierter Parameter zur Einschätzung der körperlichen Aktivität bestimmt.

Patienten, die nur periphere Frakturen erlitten hatten, nutzten dabei durchschnittlich die höchste Geschwindigkeit ($1,01 \pm 0,21$ m/s), Patienten ohne Frakturen die zweitschnellste Geschwindigkeit ($0,96 \pm 0,17$ m/s). Die vierte Gruppe ging durchschnittlich $0,88 \pm 0,2$ m/s schnell. Patienten, mit ausschließlich vertebralen Frakturen, zeigten das durchschnittlich geringste Tempo mit $0,86 \pm 0,18$ m/s.

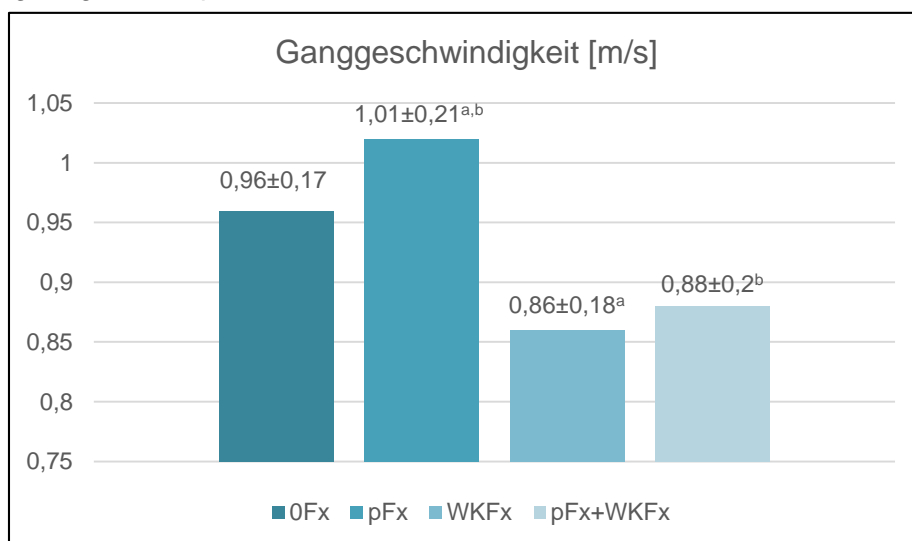


Abb. 16:
Verteilung des
Parameters „GS“
nach
Frakturlokalisation
 $p=0,017$ für a:a; b:b

Tabelle 13: Statistische Verteilung des Parameters „GS“ aller Osteoporosepatienten

Median	unteres Quartil	Minimum	Maximum	oberes Quartil
0,93	0,79	0,42	1,43	1,1

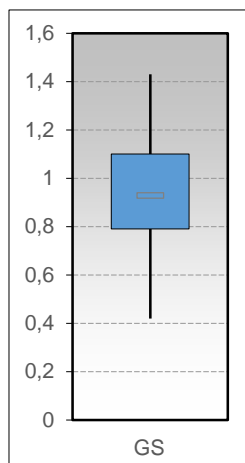


Abb. 17: Boxplot Statistische Verteilung des Parameters „GS“ aller Osteoporosepatienten

Im direkten paarweisen Vergleich der Gruppen stellten sich signifikante Unterschiede heraus:

Patienten mit ausschließlich vertebralem Frakturen unterscheiden sich signifikant von Patienten mit ausschließlich peripheren Frakturen ($p= 0,017$). Die Differenz zwischen Gruppe „pFx“ und Gruppe „p+WKFx“ ist ebenfalls signifikant ($p= 0,017$).

Auch bei der Korrelationsanalyse des Parameters „GS“ zur Anzahl vertebraler Frakturen nach Spearman, fiel ein signifikanter Zusammenhang auf:

Spearman Korrelation: „GS“ zu n (WKFx)

Spearman Korrelationskoeffizient	p-Wert des Tests gegen 0	Anzahl Wertepaare
WKFx	WKFx	n(WKFx)
-0,311987805	0,000616343	117

Demnach korreliert die Ganggeschwindigkeit negativ und hoch signifikant mit der Anzahl vertebraler Frakturen ($p= 0,0006$). Je langsamer die Ganggeschwindigkeit desto mehr Wirbelkörperfrakturen erleidet ein Osteoporosepatient.

4.4 Laborparameter bei Osteoporosepatienten in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation

Paraklinische Unterschiede der Osteoporosepatienten hinsichtlich ihrer Frakturlokalisationen wurden ebenfalls untersucht.

Es sind im Folgenden die durchschnittlichen Konzentrationen oder Enzymaktivitäten ausgewählter laborchemischer Osteoporoseparameter in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation dargestellt. Es wurde die Konzentration an Vitamin D (25(OH)D), Parathormon (PTH), Ostase und Tartrat resistenter saurer Phosphatase 5b (Trap5b), sowie die Enzymaktivität der Alkalischen Phosphatase (AP) bestimmt.

Tabelle 14: Laborparameter in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation

Parameter [Einheit]	25(OH)D [nmol/l]	PTH [pmol/l]	AP [µkat/l]	Ostase [µg/l]	Trap5b [U/l]
LSM ± SEM (Anzahl)	LSM ± SEM (n)	LSM ± SEM (n)	LSM ± SEM (n)	LSM ± SEM (n)	LSM ± SEM (n)
RFB	> 150 nmol/l	1,48- 7,63 pmol/l	0,66- 2,25 µkat/l	6,9- 20,1 µg/l	1,5- 4,7 U/l
Gruppe					
gesamt	70,8 ± 28,7 (173)	6,79 ± 5,21 (172)	1,36 ± 0,46 (168)	12,1 ± 4,5 (172)	3,4 ± 1,3 (169)
OFx	68,3 ± 28,4 (37)	7,04 ± 4,57 (37)	1,26 ± 0,43 (35)	11,8 ± 3,5 (37)	3,7 ± 1,7 (37)
pFx	69,5 ± 29 (46)	6,15 ± 4,87 (46)	1,42 ± 0,46 (45)	13,3 ± 4,9^a(45)	3,4 ± 1,3 (44)
WKFx	81,3 ± 28,6 (33)	6,08 ± 3,03 (33)	1,26 ± 0,43 (32)	10,3 ± 3,5^a (33)	3,0 ± 1,0 (32)
p+WKFx	67,3 ± 28,4 (57)	7,57 ± 6,69 (56)	1,43 ± 0,49 (56)	12,5 ± 5,0 (57)	3,5 ± 1,3 (56)

p= 0,02 für a:a

Parameter	Median	unteres Quartil	Minimum	Maximum	oberes Quartil
25(OH)D	70,7	50,3	11,4	155	90,4
PTH	5,355	3,895	0,32	49,1	8,05
AP	1,27	1,0475	0,58	3,1	1,59
Ostase	11,1	8,64	4,76	27,2	14,7
Trap5b	3,2	2,59	0,96	7,91	4,01

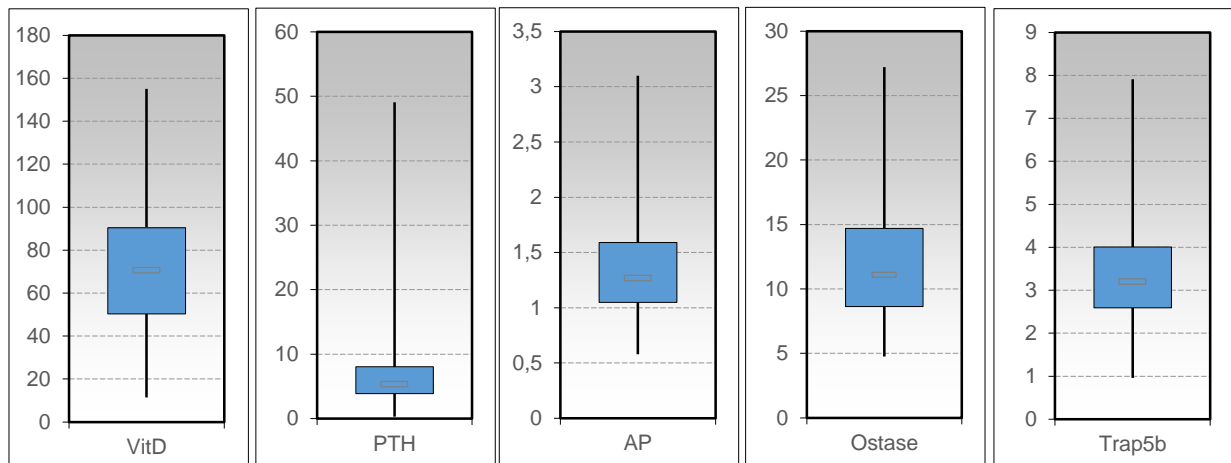


Abb. 18: Statistische Verteilung (Boxplot) aller Patientendaten für Laborparameter

4.4.1 25(OH)D

Die Konzentration an Vitamin D betrug durchschnittlich $70,8 \pm 28,7$ nmol/l bei allen Osteoporosepatienten.

In der Patientengruppe mit ausschließlich vertebralem Frakturen wurden im Mittel $81,3 \pm 28,6$ nmol/l Vitamin D bestimmt. Patienten der Gruppe mit ausschließlich peripheren Frakturen wiesen eine durchschnittliche Vitamin D₃- Konzentration von $69,5 \pm 29$ nmol/l auf. Die zweitgeringste Durchschnittskonzentration zeigten Patienten der Gruppe ohne Frakturen ($68,3 \pm 28$ nmol/l). Bei Patienten mit sowohl vertebralem als auch peripheren Frakturen wurden die niedrigsten Konzentrationen mit durchschnittlich $67,3 \pm 28,9$ nmol/l bestimmt.

Die Gruppenunterschiede waren im paarweisen Vergleich (Tukey Kramer Test) nicht signifikant.

4.4.2 Parathormon

Die Konzentration an Parathormon betrug im Durchschnitt aller Patienten $6,79 \pm 5,21$ pmol/l. Die höchste durchschnittliche Konzentration wurde bei Patienten der Gruppe „p+WKFx“ ($7,57 \pm 6,69$ pmol/l) bestimmt.

Patienten ohne Frakturen zeigten die zweithöchste durchschnittliche Konzentration ($7,04 \pm 4,57$ pmol/l). Die zweitgeringste Konzentration wurde bei Patienten mit ausschließlich peripheren Frakturen gemessen ($6,15 \pm 4,86$ pmol/l).

Die geringste Konzentration wiesen Patienten der Gruppe mit ausschließlich vertebralem Frakturen auf ($6,08 \pm 3,03$ pmol/l).

Die Differenzen der vier Patientengruppen sind, laut paarweisem Vergleich mit Hilfe des Tukey Kramer Test, nicht signifikant.

4.4.3 Alkalische Phosphatase

Bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase wurden folgende durchschnittliche Enzymaktivitäten, in aufsteigender Höhe, bestimmt: Patienten ohne Frakturen hatten im Mittel eine Enzymaktivität von $1,26 \pm 0,43 \mu\text{kat/l}$. Patienten mit ausschließlich vertebralem Frakturen wiesen eine durchschnittliche Aktivität von $1,26 \pm 0,43 \mu\text{kat/l}$ auf. Bei der Patientengruppe mit ausschließlich peripheren Frakturen wurde eine mittlere Aktivität von $1,42 \pm 0,45 \mu\text{kat/l}$ bestimmt. In der Gruppe „p+WKFx“ wurde die AP- Aktivität mit durchschnittlich $1,43 \pm 0,49 \mu\text{kat/l}$ gemessen. Der Mittelwert aller Osteoporosepatienten betrug in unserem Kollektiv $1,36 \pm 0,46 \mu\text{kat/l}$.

Auch bei diesem Parameter lassen sich im paarweisen Vergleich der Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede herausarbeiten.

In der Korrelationsanalyse des Parameters zur Anzahl peripherer Knochenbrüche zeigt sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang:

Spearman Korrelation: „AP“ zu n (pFx)

Spearman Korrelationskoeffizient	p-Wert des Tests gegen 0	Anzahl Wertepaare
pFx	pFx	n(pFx)
0,173067344	0,024869892	168

Demnach korreliert der Parameter „AP“ signifikant positiv ($p=0,02$) mit der Anzahl peripherer Frakturen. Je mehr periphere Knochenbrüche aufgetreten sind, desto höher ist die Enzymaktivität der AP.

4.4.4 Ostase (knochenspezifische alkalische Phosphatase)

Bei der Bestimmung der Ostase wurden folgende Mittelwerte erhoben:

Gruppe „WKFx“ mit $10,3 \pm 3,5 \mu\text{g/l}$, Gruppe „OFx“ mit $11,8 \pm 3,5 \mu\text{g/l}$, Gruppe „p+WKFx“ mit $12,5 \pm 5,0 \mu\text{g/l}$ und Gruppe „pFx“ mit $13,3 \pm 4,9 \mu\text{g/l}$.

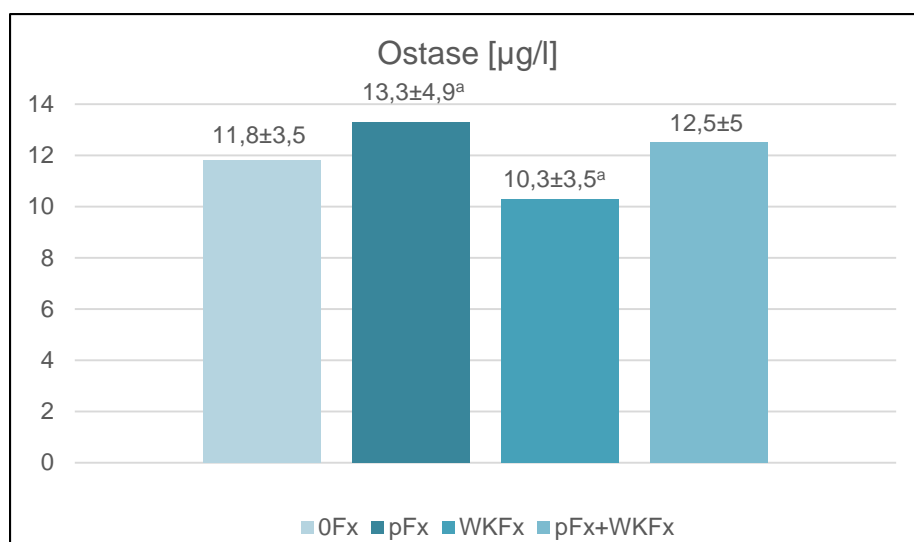


Abbildung 19: Konzentration von „Ostase“ [µg/l] in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation
p= 0,02 für a:a

Im direkten paarweisen Vergleich der Gruppen nach Tukey Kramer stellte sich folgende signifikante Differenz heraus:

Patienten mit peripheren Frakturen unterscheiden sich hinsichtlich der Konzentration an Ostase signifikant von Patienten mit vertebralem Frakturen (**p= 0,022**).

Auch nach Korrelationsanalyse des Parameters „Ostase“ mit der Anzahl peripherer und vertebraler Frakturen zeigen sich tendenzielle Einflüsse:

Spearman Korrelation: „Ostase“ zu n (pFx) und n (WKFx)

Spearman Korrelationskoeffizienten		p-Wert des Tests gegen 0		Anzahl Wertepaare	
pFx	WKFx	pFx	WKFx	n (pFx)	n (WKFx)
0,149600526	-0,132194071	0,050145245	0,083869645	172	172

Die Konzentration an „Ostase“ korreliert positiv mit der Anzahl peripherer Frakturen (p= 0,05) und negativ zur Anzahl vertebraler Frakturen (p= 0,08). Je mehr periphere Frakturen ein Osteoporosepatient hat, desto höher ist die Konzentration an „Ostase“ im Blut. Je mehr Wirbelkörperbrüche aufgetreten sind, desto niedriger ist die Blutkonzentration an „Ostase“ bei Osteoporosepatienten.

4.4.5 Tartrat resistente alkalische Phosphatase 5b

Folgende Unterschiede ergab die Bestimmung der Trap5b in den einzelnen Gruppen:

Patienten mit vertebrealen Frakturen zeigten durchschnittlich die geringsten Konzentrationen ($3,0 \pm 1,0$ U/l). Patienten der Gruppe „pFX“ wiesen einen Durchschnittswert von $3,4 \pm 1,3$ U/l auf.

In Gruppe „p+WKFx“ wurden durchschnittlich $3,5 \pm 1,3$ U/l gemessen. Die höchsten Konzentrationen zeigten sich in der Gruppe ohne Frakturen mit $3,7 \pm 1,7$ U/l.

Alle Unterschiede waren im direkten paarweisen Vergleich (nach Tukey Kramer) nicht signifikant.

Jedoch zeigte sich nach Korrelationsanalyse des Parameters „Trap5b“ mit der Anzahl vertebraler Frakturen ein signifikanter Zusammenhang.

Spearman Korrelation: „Trap5b“ zu n (WKFx)

Spearman Korrelationskoeffizient	p-Wert des Tests gegen 0	Anzahl Wertepaare
WKFx	WKFx	n(WKFx)
-0,164469347	0,032613756	169

Der Laborparameter „Trap5b“ korreliert signifikant negativ ($p=0,03$) mit der Anzahl an Wirbelkörperbrüchen. Je mehr vertebrale Frakturen ein Osteoporosepatient hat, desto geringer ist seine Blutkonzentration an „Trap5b“.

4.4.6 Quotient Ostase/ Trap5b

Um einzuschätzen, wie stark der Knochenanbau bei Patienten mit Osteoporose ist, wurde der Quotient aus Ostase und Tartrat resistenter alkalischer Phosphatase 5b gebildet, und die Mittelwerte der jeweiligen Patientengruppen berechnet. Dabei stellte sich heraus, dass der Quotient für Patienten mit ausschließlich peripheren Frakturen deutlich größer war, als für alle Patienten der anderen drei Gruppen. Diese unterschieden sich kaum. Im direkten paarweisen Vergleich der Gruppen erwiesen sich die absoluten Unterschiede der Mittelwerte jedoch als nicht signifikant.

Tabelle 15: Quotient Ostase/Trap5b in Abhängigkeit von der Frakturlokalisation

Gruppe	n	Ostase/ Trap5b (LSM ± SEM)
OFx	37	3,81 ± 1,96
pFx	44	4,21 ± 1,66
WKFx	32	3,81 ± 1,58
p+WKFx	56	3,84 ± 1,48
gesamt	169	3,93 ± 1,65

4.5 Zusammenhang zwischen der Medikation und dem Osteoporosestatus von Patienten

4.5.1 Beeinflussung der Aktivitätsparameter durch eine Calcium- und Vitamin D-Medikation

Es wurde untersucht ob sich Patienten unter der Gabe von Calcium und Vitamin D hinsichtlich der Aktivitätsparameter Armkraft rechts/links, CRT, TS und GS von jenen unterscheiden, die diese Medikation nicht erhielten.

Tabelle 16: Aktivitätsparameter der Osteoporosepatienten mit (+) und ohne (-) Calcium- und Vitamin- D- Medikation

Aktivitätsparameter [Einheit]	n Patienten	Medikation mit Ca und 25OHD	
		- LSM \pm SEM	+ LSM \pm SEM
AK links [kg]	162	27,1 \pm 0,9	26,9 \pm 2,2
AK rechts [kg]	162	28,8 \pm 0,9	28,0 \pm 2,3
CRT [s]	143	11,1 \pm 0,3	10,8 \pm 0,8
TS [s]	157	8,3 \pm 0,3	8,1 \pm 0,9
GS [m/s]	117	0,94 \pm 0,02	0,88 \pm 0,05

Bei keinem der gewählten Aktivitätsparameter kam es unter der Medikation mit Calcium und Vitamin D zu einer signifikanten Abweichung von der Kontrollgruppe.

4.5.2 Untersuchung des Einflusses der Medikation auf das Auftreten von Frakturen

4.5.2.1 Einfluss der Medikation auf das Auftreten peripherer Frakturen

Um die Beeinflussung des peripheren Frakturgeschehens durch eine medikamentöse Therapie zu untersuchen, wurden alle Pharmaka, die von den Patienten eingenommen wurden, in drei Gruppen, ihrer Wirkung auf den Knochenmetabolismus entsprechend, unterteilt. Es wurde eine Unterscheidung zwischen negativem (n), positivem (p) und unklarem (u) Einfluss gemacht (s. Tab.1) und acht Patientengruppen mit unterschiedlichen Medikamentenkombinationen (n-p-u) wurden miteinander verglichen.

Tabelle 17: Anzahl peripherer Frakturen (n (pFx)) in Beziehung zur gewählten Medikation bei Osteoporosepatienten (0=Medikation nicht erhalten; 1= Medikation erhalten)

Medikation			LSM \pm SEM von
n	p	u	n (pFx)
0	0	0	0,0 \pm 0,0
1	0	0	4,0 \pm 1,98^{a,c}
0	1	0	0,89 \pm 0,14^{a,b}
0	0	1	0,75 \pm 0,4
1	1	0	1,03 \pm 0,17^c
1	0	1	1,0 \pm 0,44
0	1	1	1,43 \pm 0,22
1	1	1	1,49 \pm 0,18^b

p < 0,1 für a:a; p = 0,15 für b:b, p = 0,17 für c:c

Im direkten paarweisen Vergleich der Patientengruppen in Abhängigkeit von der Medikation konnten keine signifikanten Unterschiede herausgearbeitet werden.

Es zeigte sich allerdings eine Tendenz im Vergleich der Patienten, die nur ein „positiv“ wirkendes Medikament einnahmen, mit jenen, die nur ein „negativ“ wirkendes Medikament erhielten (p= 0,085). Im Mittel traten 4 \pm 1,98 periphere Frakturen bei Patienten auf, die nur knochenschädigende Pharmaka erhielten. Im Gegensatz dazu hatten Patienten, die nur „positiv“ wirkende Arzneimittel einnahmen durchschnittlich 0,89 \pm 0,14 periphere Knochenbrüche.

Osteoporosepatienten mit knochenschädigender Medikation weisen durchschnittlich drei Mal mehr peripheren Frakturen auf, als Osteoporosepatienten, die nur Medikamente mit knochenanaboler Wirkung einnehmen.

Weiterhin konnten im direkten paarweisen Vergleich der Patienten hinsichtlich der Anzahl peripherer Frakturen unter einer bestimmten Medikamentenkombination folgende Zusammenhänge herausgearbeitet werden:

Patienten, die nur ein „positiv“ wirkendes Medikament einnahmen, und jene, die Pharmaka aller drei Kategorien erhielten, unterscheiden sich deutlich voneinander (p= 0,15).

Außerdem fiel die Differenz zwischen Patienten auf, die nur knochenschädigende Substanzen einnahmen und jenen, die zusätzlich auch ein knochenaufbauendes Präparat erhielten (p= 0,17).

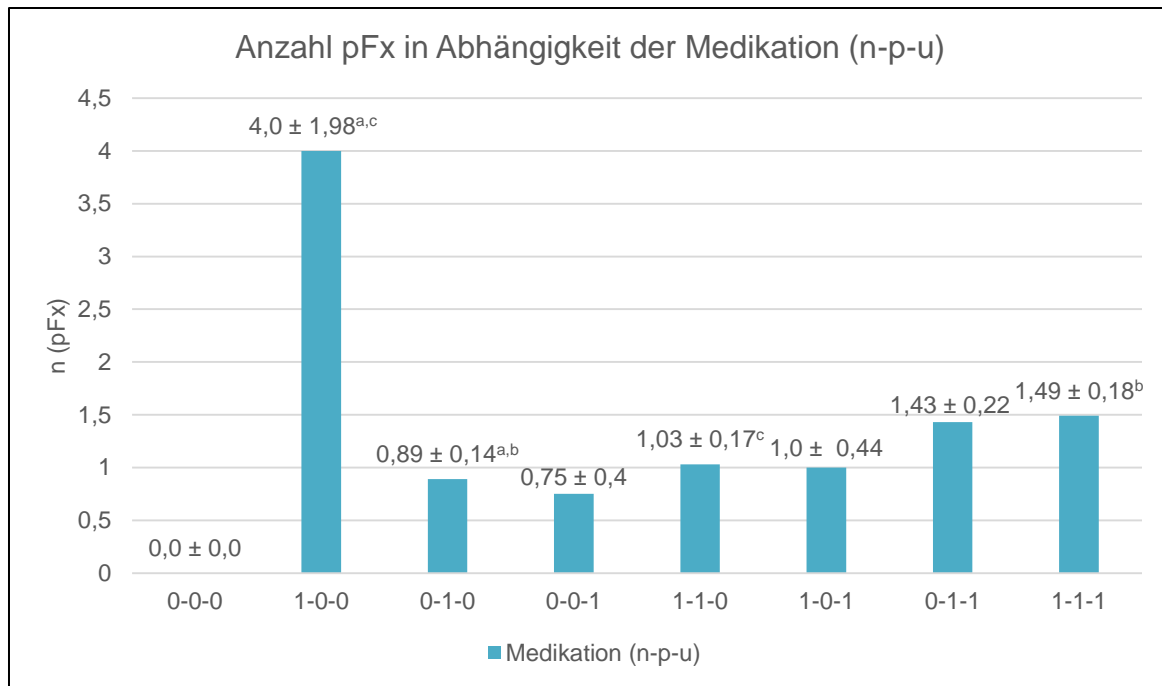


Abb. 20: Anzahl peripherer Frakturen in Beziehung zur Medikation bei Osteoporosepatienten

4.5.2.2 Einfluss der Medikation auf das Auftreten vertebraler Frakturen

Die unterschiedlichen Pharmaka wurden ebenfalls hinsichtlich ihres Einflusses auf das vertebrale Frakturgeschehen untersucht. Erneut wurden acht Patientengruppen mit unterschiedlicher Medikamentenkombination (n-p-u) miteinander verglichen.

Tabelle 18: Anzahl vertebraler Frakturen (n (WKFx)) in Beziehung zur gewählten Medikation bei Osteoporosepatienten

Medikation			LSM ± SEM von
n	p	u	n (pFx)
0	0	0	0,0 ± 0,0
1	0	0	0,0 ± 0,0
0	1	0	1,7 ± 0,2
0	0	1	1 ± 0,5
1	1	0	1,7 ± 0,2
1	0	1	0,6 ± 0,3
0	1	1	2,3 ± 0,3
1	1	1	1,6 ± 0,2

Nach statistischer Berechnung konnten weder signifikante noch tendenzielle Unterschiede zwischen den Gruppen herausgestellt werden.

Insgesamt sind die Unterschiede hinsichtlich der Anzahl vertebraler Frakturen bei den acht verschiedenen Medikamentenkombinationen nicht so groß, wie bei der Betrachtung der peripheren Frakturen.

Die Anzahl vertebraler Frakturen bei Osteoporosepatienten in Abhängigkeit von ihrer Medikation zeigt nachstehende Abbildung x.

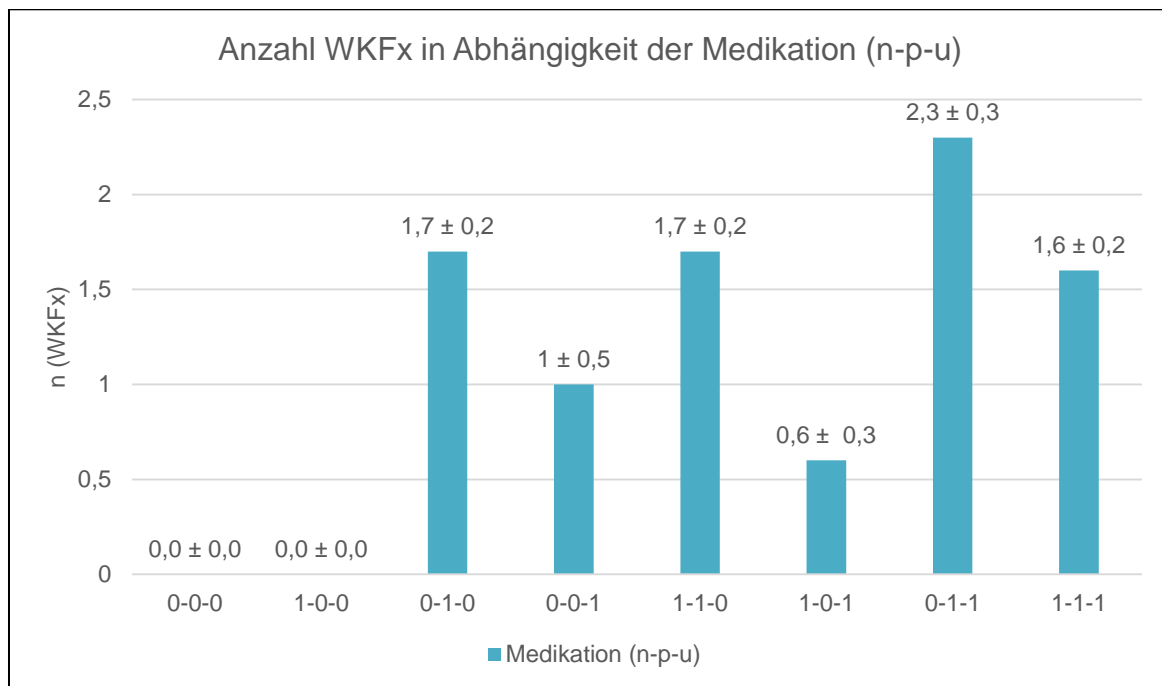


Abb. 21.: Anzahl vertebraler Frakturen in Beziehung zur Medikation bei Osteoporosepatienten

4.6 Zusammenhang zwischen den Einflussparametern und der Anzahl peripherer und vertebraler Frakturen in Abhängigkeit vom Alter

Weiterhin wurde untersucht, ob der Zusammenhang zwischen den betrachteten Einflussparametern (Größe, Gewicht, CRT, AK, Ostase etc.) und dem peripheren und vertebralen Frakturgeschehen bei verschiedenen Altersgruppen variiert. Dafür wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen unterschiedlichen Alters unterteilt: < 60 Jahre, 60- 70 Jahre und > 70 Jahre. Es wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

In der Altersgruppe < 60 Jahre (n=44) konnten folgende signifikante Zusammenhänge herausgearbeitet werden:

Der BMI der Patienten korrelierte negativ mit der Anzahl peripherer Frakturen (**p=0,04**). Je mehr periphere Frakturen also Patienten hatten, die jünger als 60 Jahre alt waren, desto niedriger war ihr BMI.

Derselbe Zusammenhang konnte beim Parameter „FG“ herausgearbeitet werden. Je niedriger der Fettgehalt eines Patienten (< 60 Jahre), desto mehr periphere und auch umso mehr vertebrale Frakturen wies er auf (**p= 0,037 jeweils**).

Der Parameter „MG“ korrelierte hingegen positiv mit dem Auftreten vertebraler Frakturen. Je mehr Wirbelkörperbrüche ein Patient hatte, desto höher wurde der Körpermuskelgehalt gemessen (**p= 0,04**).

Hochsignifikante positive Zusammenhänge zeigten sich bei Betrachtung der Armkraft beider Seiten und der Anzahl vertebraler Frakturen in der Altersgruppe < 60 Jahren: Je mehr Wirbelkörperbrüche auftraten, desto höher waren die Armkraft rechts (**p< 0,001**) und links (**p= 0,017**).

Schließlich zeigte sich außerdem eine negative Korrelation des Enzyms „Trap5b“ zum Auftreten vertebraler Frakturen (**p= 0,02**).

Folgende Tendenzen konnten in der jüngsten Altersgruppe herausgearbeitet werden:

Das Gewicht der Patienten zeigt eine negative Korrelation zur Zahl peripherer Knochenbrüche (p= 0,07). Der Muskelgehalt der Patienten weist tendenziell einen positiven Zusammenhang mit der Zahl peripherer Frakturen auf (p= 0,055). Die Ganggeschwindigkeit der Patienten <60 Jahre korreliert ebenfalls tendenziell positiv mit dem Auftreten von peripheren Knochenbrüchen (p= 0,07).

Tabelle 19: Spearman- Korrelation: Parameter zu npFx und nWKFx; Alter < 60 Jahre (n_{gesamt}=44)

Parameter	Spearman- Korrelationskoeffizient		P-Wert des Tests gegen 0		Anzahl Frakturen	
	pFx	WKFx	PpFx	PWKFx	npFx	nWKFx
Gewicht	-0,271564674	0,164868289	0,074557591	0,284858479	44	44
BMI	-0,305122903	0,10414112	0,044009442	0,501112667	44	44
FG	-0,318649506	-0,319012893	0,037289168	0,037061024	43	43
MG	0,294340087	0,310503425	0,055374678	0,042713134	43	43
AKrechts	0,045703707	0,422841902	0,779449895	0,006561929	40	40
AKlinks	-0,106168321	0,376285445	0,51438702	0,016708231	40	40
GS	0,350163825	-0,044700914	0,073359649	0,824786997	27	27
Trap5b	-0,100797022	-0,347734201	0,520136793	0,022320062	43	42

In der Altersgruppe 60- bis 70- Jähriger konnten folgende signifikante Zusammenhänge herausgestellt werden:

Der Parameter „Größe“ korrelierte negativ mit der Anzahl peripherer Frakturen (**p= 0,01**). Der Körperfettgehalt wies einen positiven Zusammenhang zum Auftreten peripherer Frakturen

auf (**p= 0,03**). Der Muskelgehalt zeigte hingegen eine negative Korrelation mit der Anzahl peripherer Knochenbrüche (**p= 0,04**).

Hochsignifikante und negative Korrelationen bei den 60- 70- jährigen Osteoporosepatienten wurden im Hinblick auf die Armkraft, sowohl rechts als auch links, und die Anzahl peripherer Frakturen herausgearbeitet (**p< 0,01, jeweils**). Je mehr periphere Frakturen ein Patient dieser Altersgruppe erlitten hatte, desto signifikant geringer war seine Armkraft, sowohl rechts als auch links.

Des Weiteren zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Parameter „25- (OH)D“ und dem Auftreten peripherer Knochenbrüche (**p= 0,038**). Patienten mit einer höheren Anzahl an peripheren Brüchen wiesen demnach durchschnittlich eine niedrigere Vitamin- D- Konzentration auf.

Einen tendenziell positiven Zusammenhang zeigte der Parameter „TS“ bezüglich des Auftretens vertebraler Frakturen (**p= 0,06**). Je mehr Wirbelkörperfrakturen ein Patient hatte, desto geringer war die Zeit, die er im Tandemstand verbringen konnte. Ein tendenziell positiver Zusammenhang zeigt sich im Hinblick auf den Parameter „CRT“ und die Anzahl vertebraler Knochenbrüche in dieser mittleren Altersgruppe (**p= 0,08**). Je mehr Wirbelkörperbrüche ein Patient erlitten hatte, desto mehr Zeit benötigte er, um den CRT zu absolvieren.

Tabelle 20: Spearman- Korrelation: Parameter zu npFx und nWKFx; Alter 60- 70 Jahre (n_{gesamt}=43)

Parameter	Spearman- Korrelationskoeffizient		P- Wert des Tests gegen 0		Anzahl Frakturen	
	pFx	WKFx	PpFx	PWKFx	npFx	nWKFx
Größe	-0,354107661	0,095560489	0,019823839	0,542150274	43	43
FG	0,330486131	0,043581805	0,034823586	0,786730841	41	41
MG	-0,315259573	-0,08323725	0,044670649	0,604880261	41	41
TS	-0,191077117	-0,306095274	0,250491004	0,06162171	38	38
CRT	0,232047264	0,302441802	0,186649505	0,082116183	34	34
AKrechts	-0,517724319	0,028130893	0,000736771	0,865013974	39	39
AKlinks	-0,501902994	0,0397432	0,001132223	0,810162942	39	39
25(OH)D	-0,31640187	0,147264455	0,038726007	0,346001456	43	43

In der Altersgruppe > 70 Jahre wurden folgende signifikante Korrelationen bestimmt: Der Parameter „CRT“ korrelierte positiv mit der Anzahl vertebraler Frakturen ($p < 0,01$). Patienten mit vielen Wirbelkörperbrüchen benötigten also durchschnittlich mehr Zeit, um diesen Test durchzuführen.

Der Parameter „GS“ wies einen deutlich negativen Zusammenhang zum Auftreten vertebraler Frakturen auf ($p = 0,03$). Je mehr Wirbelkörperbrüche ein Patient hatte, desto geringer war seine Ganggeschwindigkeit.

Schließlich zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Laborparameter „Ostase“ und der Anzahl peripherer Frakturen ($p = 0,036$). Je mehr periphere Knochenbrüche bei einem Osteoporosepatienten zu verzeichnen waren, desto höher wurde die Konzentration an „Ostase“ bei ihm gemessen.

Tabelle 21: Spearman- Korrelation: Parameter „CRT“, „GS“ und „Ostase“ zu npFx und nWKFx für ein Alter > 70 Jahre ($n_{\text{gesamt}}=87$)

Parameter	Spearman- Korrelationskoeffizient		P- Wert des Tests gegen 0		Anzahl Frakturen	
	pFx	WKFx	PpFx	PWKFx	npFx	nWKFx
CRT	0,09584312	0,402100171	0,423207632	0,000463097	72	72
GS	-0,009032796	-0,260254493	0,942166869	0,033421177	67	67
Ostase	0,225352318	-0,05760921	0,035850378	0,596103982	87	87

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Im Mittelpunkt der Untersuchungen standen Daten von 174 Patienten mit Osteoporose, darunter 122 Frauen (70,1%) und 52 Männer (29,9%). Davon ausgehend kann man annehmen dass Frauen mehr als doppelt so häufig an Osteoporose erkranken, wie Männer. Dies wird auch durch den derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand belegt:

Bei einer Umfrage des RKI zur Osteoporoseprävalenz in Deutschland bei über 50- Jährigen aus dem Jahre 2009 gaben 17,6% der befragten Frauen und 5,2% der Männer an, die Diagnose Osteoporose gestellt bekommen zu haben. Gemäß der SHIP- Studie erkrankten 4,6% der Männer, und 10,6% der Frauen (im Alter zwischen 20- 90 Jahren) an Osteoporose. Ab dem 75. Lebensjahr verschärft sich dieses Verhältnis auf 12,5 % (Männer) zu 46 % (Frauen).

In der Bone Evaluation Study (BEST, *Hadji et al.*, 2013) lag die Osteoporoseprävalenz 2009 bei 14%, wobei 24% der Frauen und 6% der Männer (jeglichen Alters) betroffen gewesen seien. Im Alter > 75 waren 15 % der Männer und 48% der Frauen betroffen.

6,3 Millionen Deutsche leiden schätzungsweise an Osteoporose, darunter 5,2 Millionen Frauen und 1,1 Millionen Männer [91]. Dies entspricht einem Verhältnis von 82,5% zu 17,5%. Somit kommt das Geschlechterverhältnis unseres Patientenkollektivs ungefähr dem Osteoporosegeschehen in der Bevölkerung gleich.

Die genannten 174 Patienten wurden vier Gruppen, entsprechend dem Auftreten vertebraler und/oder peripherer Frakturen, zugeordnet. Den größten Anteil machten dabei Patienten mit Frakturen beider Lokalisationen aus (n=57), die kleinste Gruppe mit Wirbelkörperfrakturen (WKFx) beinhaltete 33 Patienten. Die Geschlechterverteilung stellte sich wie folgt dar: In der Gruppe mit ausschließlich peripheren Frakturen wurde ein besonders unausgeglichenes Verhältnis von 37 Frauen (80,4%) und 9 Männern (19,6%) beobachtet. Hingegen setzte sich die Gruppe mit ausschließlich vertebralen Frakturen aus 19 Frauen (57,6%) und 14 Männern (42,4%) zusammen. In beiden anderen Gruppen (keine und beide Frakturlokalisationen) überwogen jeweils die weiblichen Patienten mit 76,3% (Gruppe OFx) und 64,9% (Gruppe p+WKFx).

Demnach haben Frauen mit Osteoporose häufiger periphere Frakturen, während Männer eher vertebrale Frakturen erleiden. Gemäß der aktuellen Leitlinie des DVO von 2014 beträgt die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen 1,9% bei Frauen und 0,7% bei Männern. Bei vertebrale Frakturen beträgt die Rate jährlich neu auftretender Fälle etwa 1% bei Frauen und 0,6% bei Männern. Zwischen Frauen und Männern besteht somit bezüglich der Inzidenz

peripherer Frakturen eine größere Diskrepanz als bei neu auftretenden vertebralen Frakturen, was wiederum die These bestärkt, dass Frauen eher zu Knochenbrüchen jenseits der Wirbelsäule und Männer eher zu Wirbelkörperbrüchen neigen.

Der Altersdurchschnitt in unserem Kollektiv betrug 67,2 Jahre. Die männlichen Patienten waren durchschnittlich 65,1 Jahre alt, die weiblichen Patienten hingegen 68,1 ($\pm 10,6$) Jahre. Die Osteoporosepatientinnen waren damit durchschnittlich etwa 3 Jahre älter als die männlichen Patienten. Gemäß statistischem Bundesamt lag der Altersdurchschnitt der in Mecklenburg- Vorpommern lebenden Menschen 2011 bei 45 Jahren. Frauen waren mit durchschnittlich 46,7 Jahren, wie auch schon in den Jahren zuvor, etwa 3 Jahre älter als Männer (Durchschnittsalter 43,4 Jahre), ein Unterschied, der sich auch in unserem Patientenkollektiv widerspiegelte.

5.2 Physische Parameter

Viszerales Fett

Nach unseren Berechnungen korrelierte die Masse an viszeralem Fett signifikant positiv mit dem Auftreten vertebraler Frakturen ($p=0,02$).

Da diese Arbeit retrospektiv erstellt wurde, ist es nicht möglich festzustellen, welcher Kausalzusammenhang zwischen Wirbelkörperbrüchen und dem Anteil an Bauchfett besteht. Einerseits ist es denkbar, dass sich nach der Fraktur eines Wirbelkörpers eine Phase allgemeiner körperlicher Inaktivität und Immobilität anschließt. Schmerzen und die Angst vor erneuten Frakturen könnten einen Osteoporosepatienten dazu verleiten, sich weniger körperlich zu betätigen, früher ausgeführte Sportarten aufzugeben. Dadurch kann ein Anstieg an Bauchfett erklärt werden. Diese These müsste durch eine gezielte Befragung von Patienten nach aufgetretenen Wirbelkörperbrüchen hinsichtlich ihrer körperlichen Betätigung genauer validiert werden.

Andererseits muss berücksichtigt werden, dass es durch Wirbelkörper- Sinterungsfrakturen zu einem „Zusammensacken“ des Körpers kommt. Die Körpergröße nimmt ab, die Proportionen verschieben sich. Die „Bauchsäule“ nimmt zu. Folglich könnte sich in der Impedanzmessung des Körperfettes der prozentuale Anteil des Bauchfettes erhöhen. Um diese Hypothese zu belegen, ist es allerdings erforderlich die Körpergröße, sowie den Anteil an viszeralem Fett der Patienten vor und nach Auftreten von Wirbelkörperbrüchen zu erfassen.

Dass ein hoher Anteil an viszeralem Fett per se ein erhöhtes Osteoporose- bzw. Frakturrisiko, insbesondere der Wirbelkörper, darstellt, kann mittels dieser Arbeit weder

bestätigt noch ausgeschlossen werden. Hier sollte sich eine prospektive Analyse anschließen. Wissenschaftliche Publikationen äußern sich zu dieser Vermutung kontrovers. In einer Arbeit von *Cohen et al. (2013)* heißt es, dass insbesondere viszerale Fettdepots mit einer niedrigeren Knochendichte und einer kompromittierten Knochenstruktur assoziiert sind. Dies könne ursächlich durch die Produktion proinflammatorischer Zytokine im Fettgewebe bedingt sein. Dadurch wird die Knochenresorption gefördert und die Knochendichte gemindert. Weiterhin wurden Zusammenhänge zwischen einer erhöhten viszeralen Fettmasse und einem höheren Anteil an Fettzellen im Knochenmark, sowie einer geringeren trabekulären Knochenmasse und niedrigeren Serumkonzentration an Knochenaufbaumarkern gefunden [57].

Dimitri et al. (2012) formulierten hingegen folgende Ergebnisse: Fettgewebe wirke insgesamt protektiv auf den Knochenmetabolismus und minimiere den Verlust an Knochenmasse postmenopausaler Frauen. Allerdings sei zwischen verschiedenen Körperregionen zu differenzieren: Viszerales Fett beeinflusse die Knochendichte negativ, während subkutanes Fett eine schützende Wirkung auf den Knochen ausübe. Außerdem sei das Frakturrisiko nicht überall identisch: Hüft- und Wirbelkörperfrakturen treten bei Patienten mit Adipositas eher seltener, Humerus- und Sprunggelenkfrakturen eher häufiger auf [92].

Yang et al. (2013) erläuterten, dass sowohl die Gesamtkörperfettmasse, als auch das Bauchfett mit der Knochendichte korrelierten und einen Risikofaktor für das Frakturgeschehen darstellen. Allerdings führe eine größere Körperfettmasse zu einer stärkeren mechanischen Belastung des Skelettsystems, und würde bei Stürzen „stoßdämpfend“ wirken, was wiederum gegenüber Frakturen schützen könne [56].

In der Analyse des Parameters „viszerales Fett“ fiel auf, dass sich die Patientengruppen „pFx“ und „p+WKFx“ signifikant voneinander unterscheiden. In der Gruppe mit nur peripheren Knochenbrüchen wurde im Mittel ein Bauchfettanteil von 8,5% bestimmt, was dem niedrigsten Durchschnittswert aller vier Gruppen entspricht. Patienten, die Frakturen beider Lokalisationen aufwiesen, hatten durchschnittlich am meisten viszerales Fett mit einem Durchschnittswert von 10,6 %.

Beide Gruppen wiesen periphere Knochenbrüche auf, aber nur Patienten der Gruppe 4 (p+WKFx) haben auch vertebrale Frakturen erlitten. Dieses Merkmal scheint also den Unterschied zwischen beiden Subpopulationen auszumachen, was wiederum obige These unterstützt: Die viszerale Fettmasse korreliert mit dem Auftreten vertebraler Frakturen.

Interessant ist auch die Tatsache, dass sich die Werte für das Körpergewicht, den BMI und den Bauchumfang adäquat zur Messgröße „vF“ verteilen: In Gruppe 2 (pFx) wurden stets die niedrigsten Werte im Vergleich mit allen anderen Gruppen gemessen. Gruppe 4 (p+WKFx) wies durchweg die größten Messwerte auf. So zeichnet sich folgendes Bild dieser beiden Kollektive ab: Patienten mit Frakturen jenseits der Wirbelsäule sind schlanker, haben

weniger Bauchfett und einen geringeren BMI als der Rest unserer Patienten. Patienten mit Frakturen der Wirbelkörper und anderen Brüchen sind durchschnittlich schwerer, haben mehr Bauchfett und einen größeren BMI als alle anderen Patienten dieser Untersuchung.

An dieser Stelle muss der retrospektive Charakter dieser Arbeit betont werden. Gut denkbar und nicht auszuschließen ist, dass das Frakturgeschehen in der Vergangenheit die physischen Parameter von Osteoporosepatienten beeinflusst. Andererseits muss auch in Erwägung gezogen werden, dass ein höherer Bauchfettanteil und ein größerer BMI Risikofaktoren für das zukünftige Auftreten neuer Frakturen darstellen.

Wie beschrieben, ist ein größeres Körpergewicht per se kein Risikofaktor für osteoporosebedingte Frakturen. Im Gegenteil, viele Studien zeigten, dass übergewichtige und sogar adipöse Probanden eine größere Knochendichte aufwiesen, als nicht- fettleibige Personen (*Naidoo et al., 2003, [9]*). Verantwortlich dafür sei die stärkere Belastung des Skeletts durch das höhere Gewicht, was nach dem Modell der Mechanotransduktion eine Stabilisierung des Knochens bewirke. Zusätzlich könne die verstärkte Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen im peripheren Fettgewebe einen protektiven Einfluss auf den Knochenmetabolismus haben, wie *Blain et al. (2001)* beschrieben [*13*]. Dies wird auch bei *Wei et al. (2001)* deutlich, die aussagen, dass ein niedriges Körpergewicht (oder körperliche Inaktivität) das Risiko für Hüftfrakturen steigere [*51*].

Eine Metaanalyse aus 12 prospektiven Studien an 60.000 Patienten (*De Laet et al.(2005)*) bestätigte, dass Frakturen negativ mit dem Body Mass Index der Patienten korrelieren, und zwar unabhängig von Alter und Geschlecht, jedoch abhängig von der Knochendichte [*92, 93*].

Insgesamt ist hervorzuheben, dass ein größeres Körpergewicht und ein größerer BMI die Knochendichte positiv zu beeinflussen scheinen. Hinsichtlich des Körperfettanteils herrschen gegenteilige Meinungen: Zum einen ist insbesondere viszerale Fett mit einer verminderten Knochendichte und verstärktem Knochenabbau assoziiert, was das Frakturrisiko steigert. Zum anderen wirkt eine generelle Adipositas mit vermehrten peripheren Fettdepots und darin erhöhter Androgen- zu Östrogenkonversion protektiv gegenüber dem Auftreten von Frakturen.

Im klinischen Alltag der Betreuung von Patienten mit Osteoporose sollte die Impedanzmessung von Körper- und insbesondere Bauchfettanteil eine sinnvolle Ergänzung zur bereits etablierten Diagnostik darstellen. Die Bestimmung des viszeralen Fettgehaltes ist nicht invasiv, kostengünstig und zeitsparend. Sie kann einen Hinweis auf bereits erlittene vertebrale Frakturen oder auf das Risiko für zukünftige Wirbelkörperfrakturen liefern.

5.3 Physische Aktivitätsparameter

Armkraft

Der Aktivitätsparameter „Armkraft“ weist tendenziell eine negative Korrelation zur Anzahl peripherer Frakturen auf („Armkraft rechts“: $p=0,096$; „Armkraft links“: $p=0,064$). Bei einer Erweiterung des Patientenkollektivs, könnte sicherlich eine verbesserte statistische Absicherung erreicht werden.

Vergleicht man die Patientengruppen, so fällt auf, dass die niedrigsten Werte in der Armkraftmessung sowohl auf der linken als auch der rechten Seite bei Patienten mit ausschließlich peripheren Frakturen gemessen wurden. Die größten Messwerte erreichten Patienten mit vertebrealen Frakturen. Allerdings erwiesen sich diese Unterschiede im direkten paarweisen Vergleich als nicht signifikant.

Durchschnittlich wurden bei der Armkraftmessung links stets geringere Werte bestimmt als auf der rechten Seite, was nicht überrascht, da ca. 90% der Bevölkerung Rechtshänder sind (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, *Cashmore et al.*, 2008) [94].

Nehme man an, ein Patient besuchte die Sprechstunde, weil bereits ein Bruch, z.B. des Radius, aufgetreten ist, woraufhin die Armkraft gemessen wurde, so drängt sich die Schlussfolgerung auf, dass das Frakturgeschehen einen Einfluss auf Muskelmasse und -kraft gehabt haben muss. In einer Publikation von *Kim et al.* (2012), in der postmenopausale Frauen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Armkraft, Knochendichte und Frakturhäufigkeit untersucht wurden, zeigten Patientinnen mit Fragilitätsfrakturen eine signifikant geringere Armmuskelkraft als jene ohne Frakturen [83].

Die distale Radiusfraktur, respektive die Colles-/ Extensionsfraktur macht einen Anteil von 25% aller Frakturen des Menschen aus und tritt unter den osteoporotischen Frakturen neben anderen Lokalisationen (Wirbelkörper, Femur, Humerus, Sprunggelenk) besonders häufig auf. Die häufigsten nicht vertebrealen Frakturen sind distale Radiusfrakturen [106]. *Bäßgen et al.* (2013) bestätigten diese Rangfolge: Radiusfrakturen traten in ihrer Studie mit einer Inzidenz von 197 /100.000 Einwohner/ Jahr auf, gefolgt von Hüft-, Humerus- und Wirbelkörperfrakturen (in absteigender Häufigkeit) [107].

In einer Übersichtsarbeit von *Hernlund et al.*, 2013 [95] zur Epidemiologie der Osteoporose und osteoporotischer Frakturen in der EU heißt es, 560.000 der 3,5 Millionen geschätzten Osteoporose bedingten Frakturen seien *Unterarmbrüche*. Zum Vergleich: Wirbelkörperfrakturen werden in dieser Publikation mit einer Inzidenz von 520.000, Hüftfrakturen mit einer Zahl von 610.000 neuen Fällen pro Jahr (2010) angegeben. 1.800.000 Frakturen betreffen alle anderen Lokalisationen (u.a. Becken, Humerus, Tibia,

Fibula, Clavicula u.a.). Unter der Gruppe der peripheren Frakturen nehmen Unterarmfrakturen somit eine Sonderstellung ein.

Ausgehend von diesen epidemiologischen Daten und vorausgesetzt, die Messung der Armkraft erfolgte nach Eintritt einer Fraktur der oberen Extremität, muss die Kausalität der negativen Korrelation zwischen Muskelkraft der Arme und peripherer Frakturanzahl geklärt werden.

Ein Knochenbruch, sofern er diagnostiziert wurde, ist in der Regel mit einer zumindest vorübergehenden Immobilisierung des Patienten verknüpft. Diese kann partiell sein, wenn es sich um eine distale Radiusfraktur oder auch eine Sprunggelenkfraktur handelt. Bei Frakturen im Bereich des Körperstammes, z.B. bei einer Beckenringfraktur oder speziellen, instabilen Wirbelkörperbrüchen, kann aber auch eine subtotale bis totale körperliche Ruhigstellung erforderlich sein. Dadurch kommt es rasch zur Atrophie (Sarkopenie) der betroffenen Muskulatur und in der Folge auch zur Abnahme der lokalen Knochendichte (Kanis et al, 2013 [4], Di Girolamo et al., 2013 [34], Edwards et al., 2013 [52]). Die Knochenstruktur und –dichte sind eng mit der Muskelarbeit und der auf den Knochen übertragenen Kraft verknüpft. Werden die Muskeln einer Extremität nicht benutzt, so atrophiert das Gewebe und die Knochenstruktur wird fragil und instabil. Das Frakturrisiko steigt an (Nikander et al, 2010 [8/26]), Langetsmo et al., 2012 [36], Rikkonen et al., 2012, [82]). Szulc et al., 2013 wiesen in einer Studie an über 800 Patienten den Zusammenhang zwischen niedriger Muskelmasse und –kraft und verminderter lokaler Knochendichte, sowie verschlechterter kortikaler und trabekulärer Knochenstruktur im Bereich des distalen Radius nach [96].

Rosengren et al., 2012 untersuchten in einer multizentrischen Studie (MrOS, Schweden, China und USA) 10.998 Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren. Es wurden Stürze und Frakturen innerhalb eines Jahres erfragt und danach physische Tests durchgeführt. Darunter fiel auch die Messung der Handkraft mittels Handdynamometer. Patienten, die angaben eine Fraktur erlitten zu haben, schnitten in diesem Tests signifikant schlechter ab als Patienten ohne Frakturen [97].

Deshalb spiegeln Muskelkraftmessungen, insbesondere der Armmuskelkraft das Osteoporoserisiko gut wieder und können ein nützliches Diagnostikum sein (Rikkonen et al., 2012 [82], Kärkkäinen et al., 2009 [19], Cheung et al., 2012 [98]).

Dixon, 2005 (472) führte eine Studie durch, bei der eine niedrige Armmuskelkraft mit einer reduzierten Knochendichte von Schenkelhals und Dornfortsatz assoziiert war. Frauen mit geringerer Armkraft wiesen zudem ein höheres Risiko vertebraler Frakturen auf.

Auch bei Cheung et al. (2012) heißt es, die Armkraft korreliere signifikant mit zukünftigen Frakturen, unabhängig von Knochendichte, Alter, BMI und vielen weiteren Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen [84].

Periphere Frakturen sind vielfach sturzbedingt, während Wirbelkörperfrakturen häufig bei normalen Alltagsaufgaben im Haushalt oder bei der Arbeit auftreten (DVO- Leitlinie, 2014). Das Sturzrisiko wird zum einen durch patientenbezogene Faktoren geprägt. Dazu zählen u.a. Gleichgewichtsstörungen, muskuläre Schwäche, Sehstörungen, neuronale Erkrankungen aller Art und die Angst zu stürzen (*Hübscher et al, 2010 [54]*). Zusätzlich beeinflussen äußere Umstände (Untergrund, Hindernisse, Lichtverhältnisse u.v.m.) die Situation, in der es zum Sturz kommt. Ein wesentlicher weiterer Faktor ist auch patientenabhängig: Der individuelle Aktivitätsgrad bestimmt ganz entscheidend das Risiko zu stürzen. Patienten, die selbst angeben körperlich sehr aktiv zu sein, stürzen häufiger als Patienten, die weniger physische Aktivität berichten. Dabei spielen insbesondere Haushaltstätigkeiten eine Rolle, weniger sportliche Freizeitbetätigungen (*Chan et al., 2007 [99]*). Auch Chan et al. bestätigen, dass eine verringerte Muskelkraft der Arme, aber auch der Beine mit einem erhöhten Sturzrisiko assoziiert sei.

Die Ergänzung der Anamnese eines Patienten mit Osteoporose (siehe 3.2) um die Frage nach körperlicher Aktivität, im Haushalt oder bei der Ausübung diverser Sportarten, erscheint demnach sehr sinnvoll. Damit können wichtige Anhaltspunkte auf ein erhöhtes Sturzrisiko eruiert werden.

Die Armmuskelkraftbestimmung mittels Handdynamometer ist einfach durchzuführen, kostengünstig, zeitsparend und deshalb besonders praktikabel. Sie gilt als Indikator für die körperliche Fitness von Patienten insgesamt (*Daly et al., 2008 [50]*, *Dixon et al., 2005 [84]*) und sollte als wesentlicher Bestandteil der Osteoporosediagnostik etabliert werden. Das individuelle Frakturrisiko kann anhand dieses Parameters grob eingeschätzt werden. Ob aber eher vertebrale oder periphere Frakturen auftreten, kann allein mithilfe dieses Tests nicht beurteilt werden.

Tandemstand

Viele Studien befassten sich bereits mit der Verwendung klinischer Tests in der Osteoporosediagnostik. Darunter finden sich einige wenige Arbeiten, die die Praktikabilität des Tandemstandtests untersuchen.

Der in den Untersuchungen verwendete Tandemstandtest zeigte tendenziell eine negative Korrelation zum Auftreten vertebraler Frakturen ($p=0,07$) im Gesamtkollektiv.

Durch Subspezifizierung des Kollektivs nach Alter und Geschlecht konnte Signifikanzniveau erreicht werden: Bei Frauen insgesamt und speziell in der Altersgruppe 60- 70- Jähriger zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Wirbelkörperfrakturhäufigkeit und dem Ergebnis im Tandemstandtest. Je mehr vertebrale Frakturen eine Patientin aufwies, desto schlechter schnitt sie in diesem klinischen Test ab.

Dies spricht für die Validität dieses Tests in der Praxis. Er könnte die negativen Auswirkungen von Wirbelkörperfrakturen bei Osteoporosepatienten anzeigen.

Lehmann et al. (2000) stellten fest, dass neuromuskuläre Funktionsstörungen neben einer niedrigen Ganggeschwindigkeit, der Unfähigkeit zur Ausübung des CRT und Gleichgewichtsstörungen zu Schwierigkeiten im Tandemstandtest führen können. Dies erhöhe das Risiko für zukünftige Frakturen [40], insbesondere zukünftiger Hüftfrakturen.

Andere Publikationen beschäftigten sich mit dem Sturzrisiko als Ursache von Frakturen. Sie belegten die Aussagekraft diverser physischer Tests, darunter auch des Tandemstandes bzw. -ganges, im Hinblick auf zukünftige Stürze älterer Patienten. Sind die Testpersonen nicht in der Lage mindestens 10 Sekunden die Tandemstandposition zu halten, so spreche dies für ein sehr hohes Sturzrisiko (*Morris et al., 2006 [70], Dukas et al., 2010 [81]*).

Nach unserem Wissen, wurde in den zitierten Arbeiten jedoch nicht bezüglich Alter oder Geschlecht differenziert.

Da Frauen den größten Anteil unseres Kollektivs ausmachen, verwundert es nicht, dass der o.g. negative Zusammenhang in der Subpopulation der Patientinnen signifikant ist. Hervorzuheben ist das Ergebnis in der Altersgruppe 60- 70- jähriger Osteoporosepatientinnen. Hier scheint sich eine Wirbelkörperfraktur besonders negativ auszuwirken.

Alle vier Patientengruppen konnten durchschnittlich weniger als 10 Sekunden den Tandemstand halten. Die Subpopulation mit nur peripheren Frakturen erreichte dabei den höchsten Wert von $9 \pm 3,0$ s, Patienten der Gruppe 4 (p+WKFx) wiesen die geringste Zeit mit $7,7 \pm 4,8$ s auf.

Wirbelkörperfrakturen beeinflussen demnach körperliche Funktionen, die nötig sind, um die Tandemstandposition einzunehmen. Das führt zu Gleichgewichtsstörungen, Beeinträchtigungen der neuromuskulären Koordination, sowie zu einer Kraftminderung von Rumpf,- Becken- und Beinmuskulatur. Diese Funktionseinbußen resultieren in Stürzen und erhöhen das Frakturrisiko. Die Anwendung des Tandemstandtests kann deshalb empfohlen werden, um einen Eindruck über das individuelle Risiko eines Osteoporosepatienten für zukünftige Frakturen zu gewinnen.

Chair Rising Test (CRT)

Dieser Aktivitätsparameter zeigte eine stark positive Korrelation zur vertebrealen Frakturhäufigkeit ($p < 0,001$). Je mehr Wirbelkörperfrakturen diagnostiziert wurden, desto mehr Zeit benötigte der Patient um fünf Mal von einem Stuhl aufzustehen ohne dabei die Arme zu nutzen.

Auch im Vergleich der Patienten nach Frakturlokalisation konnten signifikante Unterschiede herausgearbeitet werden. Die besten Ergebnisse wurden von Osteoporosepatienten ohne Frakturen erzielt, dicht gefolgt von Patienten mit ausschließlich peripheren Frakturen. Sobald vertebrale Frakturen erlitten wurden, verschlechterte sich das Ergebnis im CRT signifikant. Am meisten Zeit benötigten Patienten der Gruppe 3 (nur vertebrale Frakturen). Dies verdeutlicht den starken Einfluss vertebraler Frakturen auf die Ausführung des CRT.

Wirbelkörperfrakturen scheinen neuromuskuläre Fähigkeiten negativ zu beeinflussen, die nötig sind um das Gleichgewicht zu halten und sich aus dem Sitzen in den Stand zu bringen. Diese Fähigkeiten werden im CRT überprüft. Die Unfähigkeit diesen Test durchzuführen prognostiziert das Risiko für zukünftige Frakturen (*Lehmann et al., 2000 [40]*). Auch Osteoporosepatienten mit nur peripheren Frakturen schneiden in diesem Test signifikant schlechter ab, als Personen ohne Frakturen (*Iwamoto et al., 2013 [100]*).

Kann ein Patient den CRT nicht korrekt ausführen oder benötigt er mehr als 10 Sekunden für die 5-malige Durchführung, so bedeutet dies ein sehr hohes Sturzrisiko (*Dukas et al., 2010 [81]*).

Im klinischen Alltag sollte der Chair Rising Test eine wichtige Rolle bei der Einschätzung von Sturz- und Frakturrisiko einnehmen. Insbesondere Patienten mit Wirbelkörperfrakturen schneiden in diesem Test signifikant schlechter ab, sodass nicht diagnostizierte Frakturen mithilfe des CRT angezeigt werden könnten. Die Osteoporosediagnostik würde dadurch unterstützt und beschleunigt werden, sodass die Anwendung dieses klinischen Tests ausdrücklich empfohlen werden kann.

Ganggeschwindigkeit (GS)

Die Ganggeschwindigkeit ist ein Parameter, der ebenfalls eine stark negative Korrelation zur vertebralen Frakturhäufigkeit aufweist ($p < 0,001$). Je mehr Wirbelkörperfrakturen auftraten, desto geringer war das selbst gewählte Schrittempo des Patienten.

Auch hier konnten signifikante Gruppenunterschiede erfasst werden. Demnach ist die Diskrepanz zwischen Patienten mit ausschließlich Wirbelkörperfrakturen (geringste GS) oder mit Frakturen beider Lokalisationen (zweitgeringste GS) und jenen mit peripheren Frakturen (höchste GS) signifikant.

Diese Werte untermauern die Assoziation der Ganggeschwindigkeit mit der Zahl vertebraler Frakturen, sodass auch diesem Test eine wichtige Bedeutung in der Osteoporosediagnostik beigemessen werden muss. Wirbelkörperfrakturen scheinen durch die Bestimmung des vom Patienten selbst gewählten Geh tempos angezeigt werden zu können. Ob das Risiko für zukünftige Frakturen der Wirbelkörper durch eine geringere Ganggeschwindigkeit allerdings

deutlich erhöht wird, kann durch diese retrospektive Arbeit nicht validiert werden. Auch hier besteht Bedarf für weitere prospektiv angelegte Studien.

Neuromuskuläre Beeinträchtigungen äußern sich, neben Schwierigkeiten in den beiden zuvor beschriebenen Tests, in einer geringen Ganggeschwindigkeit, was zukünftige Frakturen anzeige (*Lehmann et al., 2000 [40]*). Eine niedrige Ganggeschwindigkeit erhöht das Risiko zu stürzen, was wiederum Frakturen zur Folge haben kann (*Espy et al., 2010 [90]*), *Hergenroeder et al., 2011 [101]*).

In einer retrospektiven Untersuchung von *Gerdhem et al. (2006)* wurden über 1000 Frauen im Alter von mindestens 75 Jahren untersucht. Sofern in den letzten 10 Jahren eine Fraktur erlitten wurde, zeigten die Testpersonen schlechtere Ergebnisse in diversen Tests zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit [86].

Kwon et al. (2007) beschrieben ebenfalls einen negativen Zusammenhang zwischen Ganggeschwindigkeit, Muskelkraft, z.B. der Arme und Knochendichte bei älteren Frauen. Ursächlich für eine geringere Ganggeschwindigkeit seien Verluste an Muskelkraft und Gleichgewichtsstörungen [32]. *Edwards et al. (2013)* konnten zwar einen Zusammenhang zwischen Muskelmasse, Armkraft und Knochenstärke nachweisen. Die Ganggeschwindigkeit zeigte in ihrer Studie jedoch keine Assoziation mit der Knochenmasse [52].

5.4 Laborparameter

Alkalische Phosphatase (AP)

Die Höhe der Enzymaktivität der Alkalischen Phosphatase korrelierte in unserer Untersuchung signifikant positiv mit der Häufigkeit peripherer Frakturen ($p=0,02$). Je mehr periphere Frakturen ein Osteoporosepatient aufwies, desto höher war die Aktivität dieses Enzyms.

Die AP wird bei gesunden Menschen zu etwa 50% im Knochen gebildet und gilt als wenig spezifisch zur Beurteilung des Knochenaufbaus. Patienten mit Leber- und Gallenwegserkrankungen, welche in dieser Arbeit nicht gesondert Berücksichtigung fanden, könnten eine erhöhte Enzymaktivität aufweisen, die dem Knochenmetabolismus zugerechnet und somit fehlinterpretiert würde (*Lombardi et al., 2012*) [75]. Weitere Isoformen der Alkalischen Phosphatase finden sich im Intestinum, der Niere und Milz und auch im Plazentagewebe.

Der oben beschriebene signifikante Zusammenhang zwischen „AP“ und „pFx“ kann allerdings nicht ignoriert werden. Sicherlich ist ein Großteil der gemessenen Enzymaktivität

auf die Aktivität der Osteoblasten zurückzuführen, was nach den vorliegenden Ergebnissen auf einen stärkeren Knochenanbau nach peripheren Frakturen deutet.

Die Gesamt- AP kann zumindest einen groben Überblick über den Osteoporosestatus des Patienten liefern. Eine Verwendung dieses Biomarkers allein ist jedoch unzureichend. Es müssen zwingend spezifischere Marker verwendet werden.

Um den Anteil anderer Gewebe an der Produktion der Gesamt- AP möglichst gering zu halten, hätte man weitere Nebenerkrankungen ausschließen müssen. Da hier bereits erfasste Daten aus einer Sprechstunde für Hormonerkrankungen verwendet wurden, war es nicht möglich, solch eine Spezifizierung des Patientenguts vorzunehmen.

Ostase

Sinnvoller erscheint demnach die Bestimmung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase, kurz Ostase genannt (*Lombardi et al., 2012*) [75]. Dieser Parameter zeigte in unserer Untersuchungen tendenziell eine positive Assoziation zur Anzahl peripherer Frakturen ($p=0,05$) und eine negative Korrelation zur Anzahl vertebraler Frakturen ($p=0,08$). Bei größerem Patientenkollektiv würde hier sicherlich die Signifikanzschwelle unterschritten werden.

Zwischen Gruppe 2 (nur periphere Frakturen) und Gruppe 3 (nur Wirbelkörperfrakturen) konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p= 0,02$), wobei Patienten mit peripheren Frakturen deutlich höhere durchschnittliche Konzentrationen ($13,3 \pm 4,9 \mu\text{g/l}$) aufwiesen, als Patienten der Gruppe 3 ($10,3 \pm 3,4 \mu\text{g/l}$). Dies deckt sich mit dem oben aufgeführten Zusammenhang zwischen Gesamt- AP und der peripheren Frakturhäufigkeit.

Die Knochen- AP zählt zu den Knochenaufbaumarkern. Unsere Ergebnisse liefern demnach einen Anhalt dafür, dass der Knochenaufbau signifikant höher ist, wenn periphere Frakturen aufgetreten sind, im Vergleich zu Wirbelkörperbrüchen. Die Konzentration der Ostase zeigt eine positive Assoziation zu peripheren, allerdings eine negative Korrelation zu vertebralen Frakturen. Folglich kommt es nach einem peripheren Bruch vermehrt zu Knochenanbau, während dies bei Wirbelkörpern nicht der Fall zu sein scheint. Hier ist sogar eine Dominanz der Knochenresorption zu vermuten.

Dass sich nach einer Fraktur der Knochenmetabolismus verändert, ist gut belegt. Ursächlich dafür seien, so *Garnero (2014)* [79], einerseits die Immobilisierung, andererseits aber auch die regionale Aktivierung von Knochenzellen im Bereich der Frakturzone und die daraus resultierende Kallusbildung. Diese Prozesse spiegeln sich in erhöhten Blutwerten des Knochenaufbaus wider. Auch *Cao et al. (2012)* konnten bei Patienten mit osteoporosebedingten Frakturen erhöhte Ostasewerte, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen ohne Frakturen, nachweisen [102].

Angestiegene Knochenumbauparameter, egal ob anabol oder katabol, bedeuten ein erhöhtes Risiko für Knochenverlust und Frakturen, so *Narula et al. (2013) [39]*. Dies liefert eine weitere mögliche Erklärung für den oben dargestellten Zusammenhang: Ein vermehrter Knochenumbau, sichtbar u.a. an einer erhöhten Ostasekonzentration, erhöht das Risiko für periphere Frakturen.

So lassen sich in diesem Falle mehrere Vermutungen für den anfangs beschriebenen Zusammenhang anstellen. Um diese Frage kausal zu klären, wäre die Kenntnis über Frakturzeitpunkt und Datum der Blutabnahme erforderlich gewesen.

Dennoch zeigen die eigenen Untersuchungen, dass ein Zusammenhang zwischen Frakturhäufigkeit und Knochenumbau besteht. Speziell mithilfe des Enzyms „Ostase“ lassen sich Aussagen über den Knochenaufbau nach Frakturen, aber auch das Risiko für zukünftige Knochenbrüche treffen. Eine Interpretation dieses Parameters im Hinblick auf das periphere oder vertebrale Frakturrisiko kann allerdings nur im Kontext mit anderen Laborwerten und dem klinischen Gesamteindruck des Patienten erfolgen.

Trap5b

In dieser Arbeit wurde als Resorptionsmarker das Enzym Tartrat resistente saure Phosphatase 5b verwendet. Es konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen der Konzentration dieses Enzyms und der Anzahl vertebraler Frakturen nachgewiesen werden. Demnach hätten Patienten einen umso geringeren Knochenabbau zu verzeichnen, je mehr Wirbelkörperbrüche auftreten. Diese These widerspricht allerdings der obigen Annahme, dass bei vertebralen Frakturen die Knochenresorption den Knochenaufbau überwiegen könnte.

Ein möglicher Erklärungsversuch basiert auf der antiresorptiven Medikation mittels Bisphosphonaten.

Da das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen den klinischen Endpunkt vieler Studien zur Osteoporosetherapie darstellt, ist deren Diagnostik von zentraler Bedeutung. Das heißt, wenn vertebrale Frakturen auftreten, so wird häufiger eine zugrundeliegende Osteoporose vermutet, als es bei peripheren Frakturen der Fall ist. Diese sind hingegen überwiegend sturzbedingt (*DVO- Leitlinie, 2014*), sodass eine verminderte Knochendichte nicht immer früh genug in Erwägung gezogen wird.

Folglich werden Osteoporosepatienten mit vertebralen Frakturen frühzeitiger behandelt und Bisphosphonate haben daran, neben einer Substitution von Calcium und Vitamin D, den größten Anteil (*Kaufmann et al., 2014 [103], Häussler et al., 2006 [104]*). Da Bisphosphonate antiresorptiv wirken, sinken Biomarker des Knochenabbaus, wie die Trap5b, unter dieser

Therapie ab. Somit könnte eine negative Korrelation zwischen der Konzentration dieses Enzyms und der Anzahl vertebraler Frakturen erklärt werden.

Weiterhin stellt die erhöhte Konzentration an Resorptionsmarkern erst die Indikation zur Gabe von Bisphosphonaten im Sinne einer „targeted therapy“: Patienten mit einem hohen Knochenabbau sprechen möglicherweise besser auf eine antiresorptive Therapie an, als jene mit gering erhöhten Abbaumarkern (*Vasikaran, 2011*) [35].

Diese Hypothese kann leider nicht mit den verwendeten Daten bestätigt werden. Es ist nicht klar wann ein Patient mit vertebralen Frakturen Bisphosphonate erhalten hat, und ob sich die Konzentration an Trap5b darunter verringerte.

In der Literatur lassen sich gegensätzliche Aussagen dazu finden. Bei *Garnero* (2008) heißt es, erhöhte Knochenresorptionsmarker seien mit einem erhöhten Frakturrisiko für Hüft-, Wirbelkörper- und nicht vertebrale Frakturen assoziiert [74]. Auch *Vasikaran et al.* (2011) stellten fest, dass das Risiko für vertebrale Frakturen bei vermehrtem Knochenabbau ansteigt [35]. Bei *Cao et al.* (2012) konnten neben einer erhöhten Ostasekonzentration auch erhöhte Trap5b- Werte bei Osteoporosepatienten mit Frakturen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden [102].

Im klinischen Alltag sollte eine Bewertung von Laborparametern immer im Zusammenhang mit der Medikation von Patienten gesehen werden. Schließlich werden Laborparameter auch und vor allem zur Beurteilung des medikamentösen Therapieerfolges genutzt. Dabei spielen sie eine wichtige Rolle und ersetzen sogar eine erneute Knochendichtemessung.

Quotient Ostase/ Trap5b

Um die eben beschriebenen Zusammenhänge weiter zu evaluieren, wurde ein Quotient aus Ostase und Trap5b gebildet, in der Annahme, dass der Quotient aus Knochenan- und -abbau aussagekräftiger sei, als die einzelnen Parameter für sich. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen nachgewiesen werden. Allerdings wurde im Gegensatz zu allen anderen Gruppen in Gruppe 2 (periphere Frakturen) ein deutlich größerer Quotient errechnet. Vielleicht kann zukünftig, bei angemessen großer Patientenzahl, mithilfe dieses Quotienten mehr über den Zustand des Knochenmetabolismus ausgesagt werden. In der wissenschaftlichen Literatur ließen sich bislang keine Publikationen finden, die diesen Quotienten berücksichtigten.

5.5 Zusammenhang zwischen der Medikation und dem Auftreten peripherer Frakturen

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Diagnose einer Osteoporose ist die Anamnese der Medikation. Alle von den Patienten angegebenen Pharmaka wurden hinsichtlich ihres potentiellen Einflusses auf den Knochen unterteilt.

Es wurde untersucht, ob die periphere Frakturhäufigkeit in Bezug zu unterschiedlichen Medikationen steht. Es ließ sich lediglich eine Tendenz ermitteln: Patienten, die nur knochenschädigende Medikamente einnahmen, wiesen durchschnittlich $4 \pm 1,98$ pFx auf, wohingegen durchschnittlich nur $0,89 \pm 0,14$ pFx bei Patienten mit nur positiv wirkenden Arzneimitteln auftraten ($p = 0,085$).

Pharmaka, wie z.B. Glucocorticoide [4, 60], Antikonvulsiva [37, 59], Tranquilizer/ Sedativa [66, 55], Vitamin- K- Antagonisten (Bart et al., 2009 [60]), Antidepressiva [64] und Protonenpumpeninhibitoren [37] u.a., erhöhen das Frakturrisiko nachgewiesener Maßen.

In der Literatur wird allerdings kaum zwischen peripherem und vertebrealen Frakturrisiko durch eine bestimmte Pharmakotherapie unterschieden.

Der knochenschädigende Wirkmechanismus der aufgeführten Pharmaka wurde bereits im Abschnitt 1.7.8 detailliert beschrieben. Grundsätzlich besteht die Fraktur- unterstützende Wirkung der oben genannten Präparate in zwei wesentlichen Mechanismen: Der Knochenstoffwechsel und die Knochenmikroarchitektur werden direkt oder indirekt beeinflusst, sodass es zu einer erhöhten Fragilität kommt. Dieses Prinzip trifft u.a. auf Antikonvulsiva, Glucocorticoide, PPI und Vitamin- K- Antagonisten zu. Die Erhöhung des Sturzrisikos durch Sedierung, Muskelrelaxation, Störung von Gleichgewicht und Orthostase stellt den zweiten Wirkmechanismus dar, der zu einer vermehrten Frakturneigung beiträgt. Dies wird u.a. durch Benzodiazepine und andere Sedativa, Muskelrelaxanzien und Antidepressiva bewirkt.

Es wurde mehrfach erwähnt, dass insbesondere periphere Frakturen sturzbedingt auftreten. Angelehnt daran, ist zu vermuten, dass die zuletzt genannten Medikamente bei Patienten mit peripheren Frakturen häufig angewendet wurden und zu sturzbedingten Frakturen beigetragen haben.

Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht bekannt war, wann und wie lange welche Medikamente eingenommen wurden, kann kein eindeutiger Kausalzusammenhang zwischen Pharmakotherapie und peripherem Frakturrisiko hergestellt werden. Um den Effekt eines Arzneimittels auf das Frakturrisiko zu belegen, bedarf es weiterer Informationen: Dosis (Einzel- und Kumulativdosis), biologische Verfügbarkeit, Dauer der Anwendung, Compliance des Patienten und Eintrittszeitpunkt einer Fraktur. Kennt der Untersucher diese Eckdaten, können validierte Aussagen getroffen werden.

Durch das Wissen über die gewünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen der aufgeführten Präparate sind allerdings Vermutungen im Hinblick auf das begutachtete Patientenkollektiv anzustellen. Ausgehend davon muss man mit einer erheblichen Zunahme des peripheren Frakturrisikos bei Osteoporosepatienten rechnen, wenn diese die o.g. schädigenden Mittel einnehmen. Dies bestärkt die Rolle einer gründlichen Anamnese bei Patienten, die Osteoporose typische Frakturen aufweisen oder andere Hinweise auf eine Osteoporoseerkrankung bieten.

Weiterhin ist es notwendig bei der Verschreibung von o.g. knochenschädigenden Pharmaka immer das erhöhte Frakturrisiko zu bedenken, bzw. zuvor eine Osteoporose auszuschließen. Im Einzelfall muss dann abgewogen werden, welche Risiken für den Patienten am ehesten tolerabel sind und welche Pharmakotherapie abdingbar ist.

5.6 Charakteristika von Osteoporosepatienten in Abhängigkeit vom Frakturgeschehen und vom Alter

Altersgruppe <60 Jahre

In dieser Altersgruppe konnten im Vergleich zur Gesamtpopulation weitere, z.T. andere signifikante Korrelationen zwischen den betrachteten Parametern und der Anzahl peripherer und vertebraler Frakturen ausgemacht werden.

BMI und Fettgehalt korrelierten negativ mit der peripheren Frakturhäufigkeit ($p=0,04$; $p=0,037$). Ein tendenziell negativer Zusammenhang ($p=0,07$) besteht zwischen Gewicht der Patienten und Anzahl peripherer Knochenbrüche. Je geringer Gewicht und BMI und je weniger Fettanteil gemessen wurden, desto mehr periphere Frakturen wies ein Patient auf. Dieser Zusammenhang wurde durch zahlreiche Studien bereits belegt: Ein geringes Körpergewicht, bzw. ein geringerer BMI erhöhen das Risiko für Frakturen [51].

Der *Muskelgehalt* korrelierte in dieser Altersgruppe signifikant positiv mit der vertebralen Frakturhäufigkeit ($p=0,04$) und auch tendenziell positiv ($p=0,055$) mit dem Auftreten peripherer Frakturen. Je mehr Muskelanteil in der Impedanzmessung bestimmt werden konnte, desto mehr Frakturen hatte der Patient erlitten. Analog dazu konnten positive Zusammenhänge zwischen der *Armmuskelkraft* beidseits und der Anzahl vertebraler Knochenbrüche hergestellt werden (links: $p=0,017$; rechts: $p<0,001$). Diese Korrelationen scheinen zunächst schwer erklärbar und mit zuvor beschriebenen Zusammenhängen nicht vereinbar. Patienten dieser Altersgruppe haben sehr wahrscheinlich insgesamt mehr Muskelmasse als andere, aufgrund ihres geringeren Alters. Dennoch wies auch diese Gruppe bereits Frakturen auf, die der zugrundeliegenden Osteoporoseerkrankung

geschuldet waren. Bei einem Alter jünger als 60 Jahre ist an eine postmenopausale Osteoporose oder an andere sekundäre Ursachen dieser Erkrankung zu denken. Darunter fallen hormonelle Störungen (Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Hypogonadismus, Diabetes) und ein schädigender Medikamenteneinfluss. Diese Faktoren beeinträchtigen die Knochenstruktur und -dichte so stark, dass die protektiven Effekte der Muskulatur auf den Knochen nicht mehr ausreichen. Trotz höherer Muskelmasse und -kraft treten Fragilitätsfrakturen auf.

Die *Ganggeschwindigkeit* der Patienten <60 Jahre korreliert ebenfalls tendenziell positiv mit dem Auftreten von peripheren Knochenbrüchen ($p=0,07$). Je schneller ein Patient ging, desto mehr periphere Frakturen hatte dieser gehabt. Dies spricht für einen höheren körperlichen Aktivitätsgrad und eine gewisse „Risikobereitschaft“ dieser Patienten, was wiederum vermehrt zu Stürzen führen könnte, die periphere Knochenbrüche bedingen. Diese These steht allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen vieler Publikationen, die stets eine geringere Ganggeschwindigkeit mit einem erhöhten Risiko zu stürzen assoziieren (*Lehmann et al. [40], Gerdhem et al. [33], Espy et al., u.a.[90]*).

Wie in der Gesamtpopulation konnte auch bei den unter 60- Jährigen eine negative Korrelation des Enzyms „*Trap5b*“ zum Auftreten vertebraler Frakturen ($p=0,02$) nachgewiesen werden. Hierin unterscheidet sich diese Gruppe also nicht von der Gesamtheit aller in dieser Arbeit berücksichtigten Patienten.

Altersgruppe 60-70 Jahre

Der Körperfettgehalt wies einen positiven Zusammenhang zum Auftreten peripherer Frakturen auf ($p=0,03$). Je mehr Fettgewebe ein Patient hatte, desto mehr periphere Frakturen wurden erlitten. Dies steht jedoch im Gegensatz zu dem im Abschnitt 5.2. erläuterten Zusammenhang zwischen Fettgewebe und Knochendichte.

Der Muskelgehalt zeigte hingegen eine negative Korrelation zur Anzahl peripherer Knochenbrüche ($p=0,04$). Je weniger Muskulatur bestimmt wurde, desto mehr Knochenbrüche jenseits der Wirbelsäule traten auf. Dieser Zusammenhang findet sich in zahlreichen bereits erwähnten Publikationen bestätigt, worin der protektive Einfluss der Skelettmuskulatur auf die Knochensubstanz vielfach betont wurde.

Hochsignifikante und negative Korrelationen bei den 60- 70- jährigen Osteoporosepatienten wurden im Hinblick auf die *Armkraft*, sowohl rechts als auch links, und die Anzahl peripherer Frakturen herausgearbeitet (jeweils: $p<0,01$). Je mehr periphere Frakturen ein Patient dieser Altersgruppe erlitten hatte, desto signifikant geringer war seine Armkraft, sowohl rechts als auch links. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in der Gesamtpopulation, dort allerdings nicht signifikant. Durch die Spezifizierung der Daten entsprechend der Variable „Alter“ konnte

ein signifikantes Ergebnis festgestellt werden, dass den vermuteten Zusammenhang zwischen Muskelkraft und Frakturrisiko belegt. Damit ist die Bedeutung der Armkraftmessung zur Untersuchung der Auswirkungen von peripheren Frakturen, sowie zur Einschätzung des Risikos für zukünftige nicht vertebrale Knochenbrüche herausgehoben.

Weiterhin zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Parameter „25- (OH)D“ und dem Auftreten peripherer Knochenbrüche ($p= 0,038$). Patienten mit einer höheren Anzahl an peripheren Brüchen in der Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren wiesen demnach durchschnittlich eine niedrigere Vitamin- D- Konzentration auf. Vitamin D spielt eine essentielle Rolle für den Knochenaufbau. Ein Mangel dieses Hormons stellt einen wesentlichen Risikofaktor dar an Osteoporose zu erkranken und osteoporotische Frakturen zu erleiden. Ein Vitamin- D- Mangel bewirkt einerseits niedrige Calciumkonzentrationen, mit der bekannten Konsequenz eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Andererseits befinden sich Vitamin D- Rezeptoren auch in Muskulatur und Gehirn, sodass zahlreiche neuromuskuläre und kognitive Funktionen beeinträchtigt werden können, wenn nicht genug Vitamin D vorhanden ist (*Gallagher, 2004 [15], Wicherts et al., 2007 [42], Menant et al., 2012 [43]*). Dies steigert wiederum das Risiko zu stürzen, was bekanntlich häufig periphere Frakturen bedingt.

Die Bestimmung von 25-OHD im Blut des Patienten ist und bleibt ein wichtiger Eckpfeiler in der Osteoporosediagnostik. Ein Vitamin D- Mangel ist mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert und sollte in jedem Fall ausgeglichen werden.

Einen tendenziell positiven Zusammenhang zeigte der Parameter „TS“ bezüglich des Auftretens vertebraler Frakturen ($p= 0,06$). Je mehr Wirbelkörperfrakturen ein Patient hatte, desto geringer war die Zeit, die er im Tandemstand verbringen konnte, ein Ergebnis, das auch im Gesamtkollektiv festgestellt wurde.

Die Werte des Chair Rising Tests waren tendenziell positiv mit der Anzahl vertebraler Knochenbrüche in dieser mittleren Altersgruppe verknüpft ($p= 0,08$). Je mehr Wirbelkörperbrüche ein Patient erlitten hatte, desto mehr Zeit benötigte er, um den CRT zu absolvieren. Auch diese Korrelation wurde bereits unter 5.3 ausführlich beschrieben, sodass hier nicht noch einmal darauf eingegangen wird.

Altersgruppe >70 Jahre

In dieser Altersgruppe, die den größten Anteil aller Patienten ausmachte, konnten drei wesentliche Zusammenhänge, die auch in der Gesamtpopulation hergestellt wurden, vertieft werden:

Der Parameter „*CRT*“ korrelierte positiv mit der Anzahl vertebraler Frakturen ($p < 0,01$). Patienten mit vielen Wirbelkörperbrüchen benötigten also durchschnittlich mehr Zeit, um diesen Test durchzuführen.

Der Parameter „*GS*“ wies einen deutlich negativen Zusammenhang zum Auftreten vertebraler Frakturen auf ($p = 0,03$). Je mehr Wirbelkörperbrüche ein Patient hatte, desto geringer war seine Ganggeschwindigkeit.

Schließlich zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Laborparameter „*Ostase*“ und der Anzahl peripherer Frakturen ($p = 0,036$). Je mehr periphere Knochenbrüche bei einem Osteoporosepatienten zu verzeichnen waren, desto höher wurde die Konzentration an „*Ostase*“ bei ihm gemessen.

Da die über 70- Jährigen den größten Anteil an der Gesamtheit aller hier berücksichtigten Patienten ausmachten, sind die dargestellten Zusammenhänge analog zu den unter 5.3 und 5.4 beschriebenen Ergebnissen des Gesamtkollektivs zu diskutieren.

6. Zusammenfassung

Die Osteoporose gehört zu den häufigsten Erkrankungen unserer Bevölkerung und zeigt einen eindeutigen Zusammenhang zum Alter und zum weiblichen Geschlecht. Der demografische Wandel führt seit Jahrzehnten zu einer deutlichen Zunahme der Lebenserwartung, sodass die Osteoporose-gefährdeten Bevölkerungsgruppen anwachsen. Es ist somit mit einem weiteren Anstieg von Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung zu rechnen.

Die Folgen einer Osteoporoseerkrankung sind vielfältig: Für den einzelnen betroffenen Patienten stellen Frakturen das größte Risiko dar. Nicht nur das akute Schmerzereignis und die zeitlich begrenzte Immobilisierung beeinträchtigen den Patienten, es können auch weitere gesundheitliche Schäden resultieren (Thrombosen, Lungenarterienembolien, systemische Infekte, Wundinfektionen und weiteres).

Die Lebensqualität des Einzelnen sinkt, Morbidität und Mortalität aller betroffenen Patienten steigen an.

In der Summe entstehen durch Diagnostik und Therapie der Osteoporose und Osteoporose-bedingter Frakturen erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem.

Aus diesem Grund sollten möglichst einfache und kostensparende Analyseverfahren bei Osteoporose selektiert werden. Gleichzeitig ist die verbesserte Vorhersagegenauigkeit des individuellen Frakturrisikos der Patienten von großer Bedeutung.

Im Mittelpunkt dieser retrospektiven Untersuchung standen klinische Tests, die seit 2008 in der endokrinologischen Spezialsprechstunde der Klinik für Innere Medizin I des Südstadtklinikums Rostock an Osteoporosepatienten durchgeführt wurden. Dies sind der Chair Rising Test, die Bestimmung der Ganggeschwindigkeit, der Tandemstandtest und die Messung der Armkraft beider Seiten mittels Handdynamometer.

Zudem wurden physische Parameter der Patienten festgehalten: Körpergröße und –gewicht, der daraus berechnete Body Mass Index, die viszerale Fettmasse, sowie Gesamtkörperfett- und –muskelgehalt.

Laborchemische Untersuchungen rundeten das diagnostische Spektrum ab und dienten in der Sprechstunde auch zur Beurteilung des Therapieerfolges. Unter den berücksichtigten Parametern befanden sich die Gesamt- Alkalische Phosphatase, die Knochen- spezifische Alkalische Phosphatase, die Tartrat- resistente Saure Phosphatase 5b, sowie die Vitamin- D- und Parathormonkonzentration.

Durch Anamnese und radiologische Untersuchungen wurden bereits erlittene Frakturen erfasst. Es wurde in den nachfolgenden Auswertungen der Daten streng zwischen vertebrealen Frakturen und peripheren Knochenbrüchen unterschieden.

Der Patient wurde außerdem zu eingenommenen Medikamenten, insbesondere bezüglich knochenschädigender Arzneimittel, befragt. Es wurden auch Pharmaka notiert, die zum Zeitpunkt der Messwerterhebung nicht mehr vom Patienten eingenommen wurden.

Retrospektiv wurden Daten von 174 Frauen und Männern mit desitometrisch diagnostizierter Osteoporose ausgewertet. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 67,2 Jahre (31- 92 Jahre), 52 Patienten waren männlich und 122 weiblich.

Die in der Literatur beschriebene Geschlechterspezifität bei Osteoporoseerkrankungen bestätigte sich in den eigenen Untersuchungen: Frauen erkrankten mehr als doppelt so häufig daran wie Männer und erleiden häufiger periphere Frakturen. Bei Männern dominieren hingegen die vertebrealen Frakturen.

Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl vertebraler Knochenbrüche und dem Anteil an viszeraler Fettmasse nachgewiesen werden. Dieser kann auf eine bruchbedingte Abnahme der Körpergröße, verbunden mit einer Vergrößerung der Bauchsäule zurückgeführt werden. Weitere beeinflussende Faktoren in diesem Geschehen sind die allgemeine körperliche Inaktivität und Immobilität nach vertebrealen Frakturen. Damit stellt die Impedanzmessung von Körper- und insbesondere viszeralem Fettanteil eine sinnvolle Ergänzung zur bereits etablierten Diagnostik bei Osteoporosepatienten dar.

Physische Aktivitätsparameter sollten die Grundlage für eine Statusbestimmung bei Osteoporosepatienten ausmachen. Die Armkraftmessung ist für die Einschätzung der allgemeinen körperlichen Fitness und des Frakturrisikos zu empfehlen. Patienten, die bereits periphere Frakturen erlitten haben, zeigen insgesamt eine reduzierte Muskelkraft der oberen Extremität.

Wirbelkörperfrakturen beeinflussen körperliche Funktionen (Kraft von Rumpf,- Becken- und Beinmuskulatur, neuromuskuläre Koordination, Gleichgewicht) die nötig sind, um die Tandemstandposition einzunehmen, insbesondere bei Frauen. Diese Funktionseinbußen resultieren in Stürzen und erhöhen das Frakturrisiko. Die Anwendung des Tandemstandtests ist deshalb bedeutsam, um einen Eindruck über das individuelle Risiko eines Osteoporosepatienten für zukünftige Frakturen zu gewinnen.

Insbesondere Patienten mit Wirbelkörperfrakturen schneiden im Chair Rising Test signifikant schlechter ab, sodass nicht diagnostizierte Frakturen mithilfe dieses Tests angezeigt werden können. Im klinischen Alltag sollte der Chair Rising Test eine wichtige Rolle bei der

Einschätzung von Sturz- und Frakturrisiko einnehmen. Die Osteoporosediagnostik würde dadurch unterstützt und beschleunigt werden, sodass die Anwendung dieses klinischen Tests empfohlen werden kann.

Die Ganggeschwindigkeit ist mit der Zahl vertebraler Frakturen assoziiert, sodass auch diesem Test eine wichtige Bedeutung in der Osteoporosediagnostik beigemessen werden sollte. Wirbelkörperfrakturen scheinen durch die Bestimmung des vom Patienten selbst gewählten Geh tempos angezeigt werden zu können.

Im Gegensatz zu den physischen Aktivitätsparametern besitzen einzelne Laborparameter nur eine bedingte Aussagekraft zur Beurteilung des Status von Osteoporosepatienten.

Die Gesamt- Alkalische Phosphatase kann einen groben Überblick über die Osteoporosecharakteristik des Patienten liefern. Eine Verwendung dieses Biomarkers allein ist jedoch unzureichend. Es müssen zwingend spezifischere Marker verwendet werden.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Frakturhäufigkeit und Knochenumbau, welcher mithilfe des knochenspezifischen Enzyms „Ostase“ eingeschätzt werden kann. Eine Interpretation dieses Parameters im Hinblick auf das periphere oder vertebrale Frakturrisiko kann allerdings nur im Kontext mit anderen Laborwerten und dem klinischen Gesamteindruck des Patienten erfolgen.

Patienten mit Osteoporose weisen einen signifikant geringeren Knochenabbau (Tartrat resistente saure Phosphatase 5b) auf, je mehr Wirbelkörperbrüche auftreten. Verantwortlich dafür könnte eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten sein. Diese machen den größten Anteil aller Osteotherapeutika aus.

Im klinischen Alltag sollte eine Bewertung von Laborparametern immer im Zusammenhang mit der Medikation von Patienten gesehen werden. Schließlich werden Laborparameter auch und vor allem zur Beurteilung des medikamentösen Therapieerfolges genutzt. Dabei spielen sie eine wichtige Rolle und ersetzen eine erneute Knochendichtemessung.

Im Rahmen des Osteoporosegeschehens ist die begleitende Medikation der Patienten von großer Bedeutung. Die Einnahme knochenschädigender Substanzen erhöht das periphere Frakturrisiko bei Osteoporosepatienten. Eine osteotrope/antiresorptive Therapie mindert hingegen das Auftreten peripherer Frakturen.

Periphere Frakturen treten zum Großteil sturzbedingt auf. Möglich ist dabei ein Zusammenhang zu bestimmten Pharmaka, die das Sturzrisiko erhöhen und dadurch osteoporotische Frakturen begünstigen. Bei Patienten mit peripheren Frakturen sollte folglich

eine gründliche Medikamentenanamnese, besonders im Hinblick auf Sedativa, Antidepressiva und Muskelrelaxanzien erfolgen.

Es ist notwendig bei der Verschreibung von knochenschädigenden Pharmaka immer das erhöhte Frakturrisiko zu bedenken, bzw. zuvor eine Osteoporose auszuschließen. Im Einzelfall sollte abgewogen werden, welche Risiken für den Patienten am ehesten tolerabel sind und welche Pharmakotherapie abdingbar ist.

Die Charakteristik der Osteoporose ist abhängig vom Alter der Patienten.

Tritt eine Osteoporose früh auf (Alter < 60 Jahre), so genügt die noch vorhandene, gut ausgebildete Muskelmasse nicht, um vor vertebrealen Frakturen zu schützen. Die Schäden der Knochensubstanz bei früh eintretender Osteoporose verschiedener sekundärer Entitäten scheinen besonders schwerwiegend zu sein.

Osteoporosepatienten dieser Altersgruppe sind körperlich aktiver und fitter als ältere Patienten. Zudem ist mit weniger Komorbiditäten zu rechnen. Die erhöhte Risikobereitschaft, auch im Hinblick auf bestimmte Sportarten, im Vergleich zu älteren Osteoporosepatienten, bedingt vor allem das Auftreten peripherer Knochenbrüche.

Ab einem Alter von 60 Jahren schwindet die Muskelmasse und nimmt parallel dazu die Fettmasse zu. Dies steigert das Frakturrisiko insgesamt, sodass Osteoporosepatienten dieser Altersgruppe verstärkt Sport treiben sollten, um ihre Muskulatur zu erhalten und zu stärken und damit Frakturen vorzubeugen.

Insbesondere in dieser Patientengruppe zeigen sich die negativen Effekte erlittener Frakturen auf die Muskulatur der betroffenen Körperregion.

Vitamin D ist einerseits von zentraler Bedeutung für den Calciumhaushalt und somit für einen gesunden Knochenstoffwechsel, andererseits regelt es auch neuromuskuläre und kognitive Funktionen. Ein Mangel dieses Hormons führt vermehrt zu Stürzen und damit zu einem Anstieg, hauptsächlich, peripherer Frakturen. Insbesondere ab einem Alter von 60 Jahren sollte deshalb der Vitamin- D- Spiegel von Osteoporosepatienten häufig kontrolliert und zu niedrige Serumkonzentrationen großzügig ausgeglichen werden.

Bei über 70-jährigen Patienten weisen Tests zur körperlichen Fitness eine hohe Osteoporosespezifität auf. Vertebrale Frakturen können mithilfe des Chair Rising Tests und der Bestimmung der Ganggeschwindigkeit angezeigt werden. Beide Tests betonen neuromuskuläre Defizite, die durch Wirbelkörperfrakturen entstanden sind.

Der Knochenumbau bzw. -aufbau, sichtbar an der Serumkonzentration der Ostease, scheint insbesondere in dieser Gruppe nach peripheren Frakturen erhöht zu sein. Hier sollte eine

Osteoporosetherapie greifen, die nicht primär aus Bisphosphonaten, sondern aus osteotropen Substanzen (Vitamin D, Calcium, Parathormon/ Teriparatid, Strontiumranelat) besteht.

Abschließend kann festgehalten werden, dass aktuell diverse Möglichkeiten bestehen, einen Patienten mit Osteoporose zu identifizieren und sein jeweiliges Frakturrisiko einzuschätzen. Es obliegt dem Untersucher zwischen den einzelnen Verfahren zu wählen und im Laufe einer Therapie zu variieren.

Die untersuchten klinischen Tests können mit wenigen Hilfsmitteln, zügig und unkompliziert direkt im klinischen Alltag einer Sprechstunde oder auf Station durchgeführt werden.

Die prospektive Aussagekraft der eigenen gewählten Untersuchungsmethoden kann jedoch nicht ausreichend beurteilt werden. Hier sollten sich weitere Studien anschließen, die vor und nach Auftreten von Osteoporose- bedingten Frakturen die beschriebenen Parameter erheben.

7. Thesen

1. Frauen erkranken mehr als doppelt so häufig an Osteoporose wie Männer. Periphere Frakturen treten durchschnittlich häufiger bei Frauen auf, während Männer eher vertebrale Frakturen erleiden.
2. Wirbelkörperfrakturen führen zu einer Abnahme der Körpergröße, wodurch sich die „Bauchsäule“ prozentual vergrößert und der Anteil der viszeralen Fettmasse bei der Impedanzmessung des Körpers ansteigt.
3. Osteoporosepatienten mit vertebralen Frakturen neigen zu körperlicher Inaktivität, die zu einem Anstieg der viszeralen Fettmasse führen kann.
4. Die viszerale Fettmasse beeinflusst das Frakturgeschehen generell negativ. Eine Adipositas per se stellt jedoch keinen eigenständigen Risikofaktor für zukünftige Frakturen dar. Die Impedanzmessung des Bauchfettanteiles sollte jedoch unbedingt im klinischen Alltag Berücksichtigung finden.
5. Die Armkraftmessung ist als nützliches Diagnostikum für die Einschätzung der allgemeinen körperlichen Fitness und des peripheren Frakturrisikos zu empfehlen. Patienten, die bereits periphere Frakturen erlitten haben, zeigen insgesamt eine reduzierte Muskelkraft der oberen Extremität.
6. Wirbelkörperfrakturen beeinflussen körperliche Funktionen (Kraft von Rumpf,- Becken- und Beinmuskulatur, neuromuskuläre Koordination, Gleichgewicht) die nötig sind, um die Tandemstandposition einzunehmen. Diese Funktionseinbußen resultieren in Stürzen und erhöhen das Frakturrisiko. Die Anwendung des Tandemstandtests kann deshalb empfohlen werden, um einen Eindruck über das individuelle Risiko eines Osteoporosepatienten für zukünftige Frakturen zu gewinnen.
7. Insbesondere Patienten mit Wirbelkörperfrakturen schneiden im Chair Rising Test signifikant schlechter ab, sodass nicht diagnostizierte Frakturen mithilfe dieses Tests angezeigt werden könnten. Im klinischen Alltag sollte der Chair Rising Test eine wichtige Rolle bei der Einschätzung von Sturz- und Frakturrisiko einnehmen. Die Osteoporosedagnostik würde dadurch unterstützt und beschleunigt werden, sodass die Anwendung dieses klinischen Tests empfohlen wird.
8. Die Ganggeschwindigkeit ist mit der Zahl vertebraler Frakturen assoziiert, sodass auch diesem Test eine wichtige Bedeutung in der Osteoporosedagnostik beigemessen werden sollte. Wirbelkörperfrakturen scheinen durch die Bestimmung des vom Patienten selbst gewählten Gangtempos angezeigt werden zu können.

9. Die Gesamt- Alkalische Phosphatase kann einen groben Überblick über den Osteoporosestatus eines Patienten liefern. Eine Verwendung dieses Biomarkers allein ist jedoch unzureichend. Es müssen zwingend spezifischere Marker verwendet werden.
10. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Frakturhäufigkeit und Knochenumbau, welcher mithilfe des knochenspezifischen Enzyms „Ostase“ eingeschätzt werden kann. Eine Interpretation dieses Parameters im Hinblick auf das periphere oder vertebrale Frakturrisiko kann allerdings nur im Kontext mit anderen Laborwerten und dem klinischen Gesamteindruck des Patienten erfolgen.
11. Patienten mit Osteoporose weisen einen signifikant geringeren Knochenabbau auf, je mehr Wirbelkörperbrüche auftreten. Verantwortlich dafür könnte eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten sein. Diese machen den größten Anteil aller Osteotherapeutika aus.
12. Osteoporosepatienten mit vertebralen Frakturen werden frühzeitiger behandelt als Patienten mit peripheren Frakturen, da Wirbelkörperbrüche eher mit einem Knochenschwund assoziiert werden, als Knochenbrüche der Extremitäten.
13. Im klinischen Alltag sollte eine Bewertung von Laborparametern immer im Zusammenhang mit der Medikation von Patienten geschehen. Schließlich werden Laborparameter auch und vor allem zur Beurteilung des medikamentösen Therapieerfolges genutzt. Dabei spielen sie eine wichtige Rolle und ersetzen sogar eine erneute Knochendichtemessung.
14. Die Einnahme knochenschädigender Substanzen erhöht das periphere Frakturrisiko bei Osteoporosepatienten. Eine osteotrope/antiresorptive Therapie mindert hingegen das Auftreten peripherer Frakturen.
15. Periphere Frakturen treten zum Großteil sturzbedingt auf. Möglich ist dabei ein Zusammenhang zu bestimmten Pharmaka, die das Sturzrisiko erhöhen und dadurch osteoporotische Frakturen begünstigen. Bei Patienten mit peripheren Frakturen sollte folglich eine gründliche Medikamentenanamnese, besonders im Hinblick auf Sedativa, Antidepressiva und Muskelrelaxanzien erfolgen.
16. Es ist notwendig bei der Verschreibung von knochenschädigenden Pharmaka immer das erhöhte Frakturrisiko zu bedenken, bzw. zuvor eine Osteoporose auszuschließen. Im Einzelfall sollte abgewogen werden, welche Risiken für den Patienten am ehesten tolerabel sind und welche Pharmakotherapie abdingbar ist.

17. Ein höheres Körpergewicht (ein höherer BMI) und mehr Körperfettanteil wirken insgesamt protektiv gegenüber neu auftretenden peripheren Frakturen bei Osteoporosepatienten, die jünger als 60 Jahre alt sind.
18. Tritt eine Osteoporose früh auf (Alter < 60 Jahre), so genügt die noch vorhandene, gut ausgebildete Muskelmasse nicht, um vor vertebrealen Frakturen zu schützen. Die Schäden der Knochensubstanz bei früh eintretender Osteoporose verschiedener sekundärer Entitäten scheinen besonders schwerwiegend zu sein.
19. Osteoporosepatienten < 60 Jahren sind körperlich aktiver und fitter als ältere Patienten. Zudem ist mit weniger Komorbiditäten zu rechnen. Die erhöhte Risikobereitschaft, auch im Hinblick auf bestimmte Sportarten, im Vergleich zu älteren Osteoporosepatienten, kann eine vermehrte periphere Frakturanzahl erklären.
20. Ab einem Alter von 60 Jahren schwindet die Muskelmasse und nimmt parallel dazu die Fettmasse zu. Dies steigert das Frakturrisiko insgesamt, sodass Osteoporosepatienten dieser Altersgruppe verstärkt Sport treiben sollten, um ihre Muskulatur zu erhalten und zu stärken. Insbesondere ab einem Alter von 60 Jahren zeigen sich die negativen Effekte erlittener Frakturen auf die Muskulatur der betroffenen Körperregion.
21. Vitamin D ist einerseits von zentraler Bedeutung für den Calciumhaushalt und somit für einen gesunden Knochenstoffwechsel, andererseits regelt es auch neuromuskuläre und kognitive Funktionen. Ein Mangel dieses Hormons führt vermehrt zu Stürzen, wodurch vermehrt periphere Frakturen auftreten können. Ab einem Alter von 60 Jahren ist ein verringerter Vitamin- D- Spiegel mit einer Zunahme peripherer Frakturen verknüpft. Die Bestimmung von 25-OHD im Blut des Patienten bleibt somit ein wichtiger Eckpfeiler in der Osteoporosediagnostik. Ein Mangel dieses Hormons ist mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert und sollte ausgeglichen werden.
22. Da die über 70- Jährigen den größten Anteil an der Gesamtheit aller hier berücksichtigten Patienten ausmachen, finden sich in dieser Subgruppe dieselben signifikanten Zusammenhänge wie in der Gesamtpopulation. Vertebrale Frakturen können mithilfe des Chair Rising Tests und der Bestimmung der Ganggeschwindigkeit angezeigt werden. Beide Tests betonen neuromuskuläre Defizite, die durch Wirbelkörperfrakturen entstanden sind. Der Knochenumbau bzw. -aufbau, sichtbar an der Serumkonzentration der Ostase, scheint insbesondere nach peripheren Frakturen erhöht zu sein. Hier sollte eine Osteoporosetherapie greifen, die nicht primär aus Bisphosphonaten, sondern aus osteotropen Substanzen (Vitamin D, Calcium, PTH/ Teriparatid, Strontiumranelat) besteht.

8. Anhang

8.1 Literaturverzeichnis

1. Sánchez-Riera, Lidia; Wilson, Nicholas; Kamalaraj, Narainraj; Nolla, Joan M.; Kok, Cindy; Li, Yang et al. (2010): Osteoporosis and fragility fractures. In: *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24 (6), S. 793–810
2. Liu, Jie; Zhu, Li-Ping; Yang, Xu-Li; Huang, He-Lang; Ye, Dong-Qing (2013): HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: A meta-analysis. In: *Bone* 54 (1), S. 151–156
3. Kanis, John A. (2002): Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk (2002). In: *Lancet* 359 (9321), S. 1929–36
4. Kanis, J. A.; McCloskey, E. V.; Johansson, H.; Cooper, C.; Rizzoli, R.; Reginster, J.-Y (2013): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. In: *Osteoporos Int* 24 (1), S. 23–57
5. P. Garnero, P.D. Delmas (2004): Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. In: *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 4(1), S. 50–63.
6. Schattauer (2009): DVO- Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen/ DVO (2014): S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.
7. Scheidt-Nave C, Banzer D, Abendroth K Schlussbericht Multizentrische Studie zu Verteilung, Determination und prädiktivem Wert der Knochendichte in der deutschen Bevölkerung (1997). Förderprojekt des Bundesministeriums für Forschung und Technologie Förderkennzeichen 01KM 9304/0, S. 1–45. Evidenzgrad 2b Oxford
8. Nikander, R; Sievänen, H; Heinonen, A. et al. (2010): Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. In: *BMC Med.* 8 (1), S. 47
9. Naidoo, U.; Goff, D.C; Klibanski, A. (2003): Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. In: *Psychoneuroendocrinology.* 28, S. 97–108
10. Morseth, Bente; Ahmed, Luai A.; Bjørnerem, Åshild; Emaus, Nina; Jacobsen, Bjarne K.; Joakimsen, Ragnar et al. (2012): Leisure time physical activity and risk of non-vertebral fracture in men and women aged 55 years and older: the Tromsø Study. In: *Eur J Epidemiol.* 27(6), S. 463–71
11. Bouxsein, Mary L. (2008): Technology Insight: noninvasive assessment of bone strength in osteoporosis. In: *Nat Clin Pract Rheumatol.* 4 (6), S. 310–318
12. Rouzi, Abdulrahim A.; Al-Sibiani, Sharifa A.; Al-Senani, Nawal S.; Radaddi, Raja M.; Ardawi, Mohammed-Salleh M. (2012): Independent predictors of all osteoporosis-related

fractures among healthy Saudi postmenopausal women: The CEOR Study. In: *Bone*. 50 (3), S. 713–722

13. H. Blain A. Vuillemin A. Teissier B. Hanesse F. Guillemin C. Jeandel (2001): Influence of Muscle Strength and Body Weight and Composition on Regional Bone Mineral Density in Healthy Women Aged 60 Years and Over. In: *Gerontology* 47 (4), S. 207-12

14. C. Gennari (2001): Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. In: *Public Health Nutrition*. 4 (2b), S. 547–559

15. Gallagher, J.C (2004): The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 89-90 (1-5), S. 497–501

16. Roux, C.; Cooper, C.; Díez-Pérez, A.; Martinez, L.; Ortolani, S.; Gitlin, M. et al. (2011): Prevalence of osteoporosis and fractures among women prescribed osteoporosis medication in five European countries: the POSSIBLE EU® study. In: *Osteoporos Int*. 22 (4), S. 1227–1236

17. Katarina T. Borer (2005): Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. In: *Sports Med*. 35 (9): 779-830,

18. Bouxsein, Mary L. (2008): Technology Insight: noninvasive assessment of bone strength in osteoporosis. In: *Nat Clin Pract Rheumatol*. 4 (6), S. 310–318

19. Kärkkäinen, Matti; Rikkonen, Toni; Kröger, Heikki; Sirola, Joonas; Tuppurainen, Marjo; Salovaara, Kari et al. (2009): Physical tests for patient selection for bone mineral density measurements in postmenopausal women. In: *Bone*. 44 (4), S. 660- 5

20. Kärkkäinen, M; Rikkonen, T; Kröger, H; et al. (2008): Association between functional capacity tests and fractures: An eight-year prospective population-based cohort study. In: *Osteoporos Int*. 19 (8), S. 1203–1210

21. Nojiri, Shuko; Burge, Russel T.; Flynn, Jennifer A.; Foster, Shonda A.; Sowa, Hideaki (2013): Osteoporosis and treatments in Japan: management for preventing subsequent fractures. In: *J Bone Miner Metab*. 31(4), S. 367-80

22. Naidoo, U.; Goff, D.C; Klibanski, A. (2003): Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. In: *Psychoneuroendocrinology* 28, S. 97–108

23. Kaptoge, Stephen; Armbrecht, Gabi; Felsenberg, Dieter; Lunt, Mark; O'Neill, Terence W.; Silman, Alan J.; Reeve, Jonathan (2004): When Should the Doctor Order a Spine X-Ray? Identifying Vertebral Fractures for Osteoporosis Care: Results From the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). In: *J Bone Miner Res*. 19 (12), S. 1982–1993

24. Järvinen, Teppo et al. (2008): Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. In: *BMJ (Clinical research ed.)*. 336 (7636), S. 124–126

25. Anuradha V. Khadilkar, Neha A. Kajale (2013): Bone Health status in Indian women Indian. In: *J Med Res.* 137(1), S. 7-9
26. Nikander, Riku; Sievänen, Harri; Heinonen, Ari; Daly, Robin M.; Uusi-Rasi, Kirsti; Kannus, Pekka (2010): Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. In: *BMC Med.* 8 (1), S. 47
27. Sirola, Joonas; Rikkonen, Toni; Tuppurainen, Marjo; Jurvelin, Jukka S.; Alhava, Esko; Kröger, Heikki (2008): Grip Strength May Facilitate Fracture Prediction in Perimenopausal Women with Normal BMD: A 15-Year Population-Based Study. In: *Calcif Tissue Int.* 83 (2), S. 93-100
28. Abdellah El Maghraoui et al. (2012): Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women. In: *BMC Womens Health.* 12. S. 11
29. Watts, Nelson B. (2013): Osteoporosis in Men. In: *Endocrine Practice.* 19(5), S. 834-8
30. Cauley, Jane A.; Hochberg, Marc C.; Lui, Li-Yung; Palermo, Lisa; Ensrud, Kristine E.; Hillier, Teresa A. et al. (2007): Long-term risk of incident vertebral fractures. In: *JAMA.* 298 (23), S. 2761–2767
31. Siris, Ethel; Baim, Sanford; Nattiv, Aurelia (2010): Primary Care Use of FRAX ®. Absolute Fracture Risk Assessment in Postmenopausal Women and Older Men. In: *Postgrad Med.* 122 (1), S. 82–90
32. Kwon, Jinhee; Suzuki, Takao; Yoshida, Hideyo; Kim, Hunkyung; Yoshida, Yuko; Iwasa, Hajime et al. (2007): Association Between Change in Bone Mineral Density and Decline in Usual Walking Speed in Elderly Community-Dwelling Japanese Women During 2 Years of Follow-Up. In: *Journal of the American Geriatrics Society.* 55 (2), S. 240-4
33. Gerdhem, P., Ringsberg, K.A.M., Obrant, K.J., Akesson, K. (2005): Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. In: *Osteoporos Int.* 16(11), S. 1425-31
34. Di Girolamo, Douglas J.; Kiel, Douglas P.; Esser, Karyn A. (2013): Bone and Skeletal Muscle: Neighbors With Close Ties. In: *J Bone Miner Res.* 28 (7), S. 1509–1518
35. Vasikaran, S.; Eastell, R.; Bruyère, O.; Foldes, A. J.; Garnero, P.; Griesmacher, A. et al. (2011): Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. In: *Osteoporos Int.* 22 (2), S. 391-420
36. Langsetmo, L.; Hitchcock, C.L.; Kingwell, E.J. et al. (2012): Physical activity, body mass index and bone mineral density—associations in a prospective population-based cohort of women and men: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). In: *Bone.* 50 (1), S. 401–408

37. Hofbauer, L. C.; Hamann, C.; Ebeling, P. R. (2010): Approach to the patient with secondary osteoporosis. In: *European Journal of Endocrinology*. 162 (6), S. 1009–1020
38. Bilezikian, J. P.; Josse, R. G.; Eastell, R.; Lewiecki, E. M.; Miller, C. G.; Wooddell, M. et al. (2013): Rosiglitazone Decreases Bone Mineral Density and Increases Bone Turnover in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes Mellitus. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 98 (4), S. 1519–1528
39. Narula, Ramesh et al. (2013): Vitamin D Deficiency Among Postmenopausal Women with Osteoporosis, In: *J Clin Diagn Res*. 7(2), S. 336-8
40. Lehmann R, Pfeifer M, Minne H, Allolio B. et al. (2000). Secondary prevention of osteoporosis and identification of high risk patients. In: *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung*. 94 (6), S. 445–451
41. Sjöblom, Samu; Suuronen, Juha; Rikkonen, Toni; Honkanen, Risto; Kröger, Heikki; Sirola, Joonas (2013): Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. In: *Maturitas*. 75 (2), S. 175–180
42. Wicherts, I. S.; van Schoor, N. M.; Boeke, A. J. P.; Visser, M.; Deeg, D. J. H.; Smit, J. et al. (2007): Vitamin D Status Predicts Physical Performance and Its Decline in Older Persons. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 92 (6), S. 2058–2065
43. Menant, J. C.; Close, J. C. T.; Delbaere, K.; Sturnieks, D. L.; Trollor, J.; Sachdev, P. S. et al. (2012): Relationships between serum vitamin D levels, neuromuscular and neuropsychological function and falls in older men and women. In: *Osteoporos Int*. 23 (3), S. 981-9
44. Pasco, Julie A.; Henry, Margaret J.; Nicholson, Geoffrey C.; Brennan, Sharon L.; Kotowicz, Mark A. (2009): Behavioural and physical characteristics associated with vitamin D status in women. In: *Bone*. 44 (6), S. 1085–1091
45. Cauley, Jane A.; Parimi, Neeta; Ensrud, Kristine E.; Bauer, Douglas C.; Cawthon, Peggy M.; Cummings, Steven R. et al. (2010): Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. In: *J Bone Miner Res*. 25 (3), S. 545–553
46. Melhus, H.; Snellman, G.; Gedeberg, R.; Byberg, L.; Berglund, L.; Mallmin, H. et al. (2010): Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Fracture Risk in a Community-Based Cohort of Elderly Men in Sweden. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 95 (6), S. 2637–2645
47. Garnero, P.; Munoz, F.; Sornay-Rendu, E.; Delmas, P.D (2007): Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. In: *Bone*. 40 (3), S. 716–722
48. M. C. Chapuy, R. Pamphile, E. Paris, C. Kempf, M. Schlichting, S. Arnaud, P. Garnero, P.J. Meunier (2002): Combined Calcium and Vitamin D3 Supplementation in Elderly Women:

Confirmation of Reversal of Secondary Hyperparathyroidism and Hip Fracture Risk: The Decalys II Study. In: *Osteoporos Int.* 13 (3), S. 257-64.

49. P. Dargent- Molina, F. Favrier, H. Grandjean, C. Baudoin, A. Schott, E. Hausherr et al. (1996): Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. In: *The Lancet.* 348 (9021), S. 145–149

50. Daly R.; Ahlborg M.; Henrik G. et al. (2008): Association Between Changes in Habitual Physical Activity and Changes in Bone Density, Muscle Strength, and Functional Performance in Elderly Men and Women. In: *Journal of the American Geriatrics Society.* 56 (12), S. 2252–2260

51. T. S. Wei, C.H.Hu, S. H. Wang and K. L. Hwang (2001): Fall Characteristics, Functional Mobility and Bone Mineral Density as Risk Factors of Hip Fracture in the Community-Dwelling Ambulatory Elderly. In: *Osteoporos Int* (12), S. 1050–1055

52. Edwards, M. H.; Gregson, C. L.; Patel, H. P. et al. (2013): Muscle size, strength and physical performance and their associations with bone structure in the Hertfordshire Cohort Study. In: *Bone Miner Res.* 28 (11), S. 2295-304

53. Sheu, Y.; Marshall, L. M.; Holton, K. F.; Caserotti, P.; Boudreau, R. M.; Strotmeyer, E. S. et al. (2013): Abdominal body composition measured by quantitative computed tomography and risk of non-spine fractures: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study In: *Osteoporos Int.* 24 (8), S. 2231-41

54. Hübscher, Markus; Vogt, Lutz; Schmidt, Katharina; Fink, Matthias; Banzer, Winfried (2010): Perceived pain, fear of falling and physical function in women with osteoporosis. In: *Gait Posture.* 32 (3), S. 383-5

55. Coutinho, Evandro S. F.; Fletcher, Astrid; Bloch, Katia V.; Rodrigues, Laura C. (2008): Risk factors for falls with severe fracture in elderly people living in a middle-income country: a case control study. In: *BMC Geriatr.* 8 (1), S. 21

56. Yang, S.; Nguyen, N. D.; Center, J. R.; Eisman, J. A.; Nguyen, T. V. (2013): Association between Abdominal Obesity and Fracture Risk: A Prospective Study. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* In: *J Clin Endocrinol Metab.* 98 (6), S. 2478-83.

57. Cohen, A.; Dempster, D. W.; Recker, R. R.; Lappe, J. M.; Zhou, H.; Zwahlen, A. et al. (2013): Abdominal Fat Is Associated With Lower Bone Formation and Inferior Bone Quality in Healthy Premenopausal Women: A Transiliac Bone Biopsy Study. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 98 (6), S. 2562–2572

58. Compston, Juliet E.; Flahive, Julie; Hosmer, David W.; Watts, Nelson B.; Siris, Ethel S.; Silverman, Stuart et al. (2013): Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: The global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). In: *J Bone Miner Res.* 29 (2), S. 487–493

59. G. Finkenstedt (2008): Medikamenteninduzierte Osteoporose jenseits der Glukokortikoide. In: *Journal für Mineralstoffwechsel*. 15 (1), S. 38-43
60. Bartl, R.; Bartl, C.; Gradinger, R. (2009): Medikamenteninduzierte Osteopathien. In: *Orthopäde*. 38 (12), S. 1245–1261
61. Shahnazari, B.; Keshtkar A, Soltani A. et. al. (2013): Estimating the avoidable burden of certain modifiable risk factors in osteoporotic hip fracture using Generalized Impact Fraction (GIF) model in Iran In: *J Diabetes Metab Disord*. 12(1), S.10
62. Vanderroost, Jef; Søe, Kent; Merrild, Ditte Marie Horslev; Delaissé, Jean-Marie; Lenthe, G. Harry (2013): Glucocorticoid-Induced Changes in the Geometry of Osteoclast Resorption Cavities Affect Trabecular Bone Stiffness. In: *Calcif Tissue Int*. 92 (3), S. 240-50
63. Pereira, Rosa Maria Rodrigues; Carvalho, Jozélio Freire de; Paula, Ana Patrícia; Zerbini, Cristiano; Domiciano, Diogo S.; Gonçalves, Helenice et al. (2012): Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. In: *Brazilian Society of Rheumatology*. 52 (4), S. 569–593
64. Rabenda, V.; Nicolet, D.; Beaudart, C.; Bruyère, O.; Reginster, J.-Y (2013): Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. In: *Osteoporos Int*. 24 (1), S. 121-37
65. Sirpa Hartikainen, Eija Lönnroos, Kirsti Louhivuori (2007): Medication as a Risk Factor for Falls: Critical Systematic Review. In: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 62(10), S. 1172-81
66. Gonzalez-Macias, Jesus; Marin, Fernando; Vila, Joan; Diez-Perez, Adolfo; Abizanda, Mercedes; Alvarez, Rocio et al. (2004): Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures in a series of 5,195 women older than 65 years. In: *Med Clin (Barc)*. 123 (3), S. 85–89.
67. Fraser, L-A; Leslie, W. D.; Targownik, L. E.; Papaioannou, A.; Adachi, J. D. (2013): The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. In: *Osteoporos Int*. 24 (4), S. 1161-8
68. Liu, Jie; Zhu, Li-Ping; Yang, Xu-Li; Huang, He-Lang; Ye, Dong-Qing (2013): HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: A meta-analysis. In: *Bone*. 54 (1), S. 151–156
69. Kim, S. H.; Choi, H. S.; Rhee, Y.; Kim, K. J.; Lim, S.-K (2011): Prevalent vertebral fractures predict subsequent radiographic vertebral fractures in postmenopausal Korean women receiving antiresorptive agent. In: *Osteoporos Int*. 22 (3), S. 781–787
70. Morris, R.; Harwood, R. H.; Baker, R.; Sahota, O.; Armstrong, S.; Masud, T. (2006): A comparison of different balance tests in the prediction of falls in older women with vertebral fractures: a cohort study. In: *Age and Ageing*. 36 (1), S. 78–83
71. Chen, Chia-Wen; Huang, Teng-Le; Su, Li-Ting; Kuo, Yu-Cheng; Wu, Sai-Chuen; Li, Chi-Yuan et al. (2013): Incidence of subsequent hip fractures is significantly increased within the

- first month after distal radius fracture in patients older than 60 years. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 74 (1), S. 317–321
72. Ahmed, L.A; Center, J.R; Bjørnerem, Å.; Bluic, D.; Joakimsen, R.M; Jørgensen, L. et al. (2013): Progressively increasing fracture risk with advancing age following initial incident fragility fracture. The Tromsø Study. In: *J Bone Miner Res*. 28 (10), S. 2214-21
73. Eastell, Richard; Hannon, Rosemary A. (2008): Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. In: *Proc. Nutr. Soc*. 67 (02), S. 157–162
74. Garnero, Patrick (2008): Biomarkers for Osteoporosis Management. In: *Mol Diag Ther*. 12 (3), S. 157–170
75. Lombardi, Giovanni; Lanteri, Patrizia; Colombini, Alessandra; Banfi, Giuseppe (2012): Blood biochemical markers of bone turnover: pre-analytical and technical aspects of sample collection and handling. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 50 (5), S. 771–789
76. Szulc, Pawel (2012): The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis. In: *Clinical biochemistry*. 45 (12), S. 907–919
77. Gerdhem, Paul; Ivaska, Kaisa K.; Alatalo, Sari L.; Halleen, Jussi M.; Hellman, Jukka; Isaksson, Anders et al. (2004): Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. In: *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 19 (3), S. 386–393
78. Chao, Tsu-Yi; Wu, Yi-Ying; Janckila, Anthony J. (2010): Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b (TRACP 5b) as a serum marker for cancer with bone metastasis. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 411 (21-22), S. 1553–1564
79. Garnero, Patrick (2014): New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. In: *Bone*. 66, S. 46–55
80. Kitamura, Kaori; Nakamura, Kazutoshi; Kobayashi, Ryosaku; Oshiki, Rieko; Saito, Toshiko; Oyama, Mari et al. (2011): Physical activity and 5-year changes in physical performance tests and bone mineral density in postmenopausal women: The Yokogoshi Study. In: *Maturitas*. 70 (1), S. 80–84
81. Dukas, L.; Schacht, E.; Runge, M. (2010): Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. In: *Osteoporos Int*. 21 (7), S. 1237–1245
82. Rikonen, Toni; Sirola, Joonas; Salovaara, Kari; Tuppurainen, Marjo; Jurvelin, Jukka S.; Honkanen, Risto; Kröger, Heikki (2012): Muscle Strength and Body Composition Are Clinical Indicators of Osteoporosis. In: *Calcif Tissue Int*. 91 (2), S. 131-8
83. Kim, Sang Wook; Lee, Hyang Ah; Cho, Eun-Hee. Low Handgrip Strength is Associated with Low Bone Mineral Density and Fragility Fractures in Postmenopausal Healthy Korean Women. In: *J Korean Med Sci*. 27 (7), S. 744

84. Dixon, W. G. (2005): Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. In: *Rheumatology*. 44 (5), S. 642–646
85. Sirola, J.; Rikkinen, T.; Tuppurainen, M.; Jurvelin, J. S.; Kröger, H. (2006): Association of Grip Strength Change with Menopausal Bone Loss and Related Fractures: A Population-Based Follow-Up Study. In: *Calcif Tissue Int*. 78 (4), S. 218-26
86. Paul Gerdhem, Karin A. Ringsberg, Kristina Åkesson (2006): The Relation Between Previous Fractures and Physical Performance in Elderly Women. In: *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 87 (7), S. 914–917
87. Lindsey, Carleen; Brownbill, Rhonda A.; Bohannon, Richard A.; Ilich, Jasminka Z. (2005): Association of physical performance measures with bone mineral density in postmenopausal women. In: *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 86 (6), S. 1102–1107
88. Blaizot, S.; Boutroy, S.; Vilayphiou, N.; Boonen, S.; Chapurlat, R.; Szulc, P. (2012): Poor bone microarchitecture in older men with impaired physical performance—the STRAMBO study. In: *Osteoporos Int*. 23 (12), S. 2785–2796
89. Greendale GA, DeAmicis TA, Bucur A, Bretsky P, Rowe JW, Reuben DB, Seeman T. (2000): A prospective study of the effect of fracture on measured physical performance: results from the MacArthur Study--MAC. In: *J Am Geriatr Soc*. 48 (5), S. 546–549
90. Espy, D.D; Yang, F.; Bhatt, T . et al. (2010): Independent influence of gait speed and step length on stability and fall risk. In: *Gait Posture*. 32(3), S. 378-82
91. Hadji, Peyman; Klein, Silvia; Gothe, Holger; Häussler, Bertram; Kless, Thomas; Schmidt, Torsten et al. (2013): The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. In: *Deutsches Ärzteblatt international*. 110 (4), S. 52–57
92. Dimitri, P.; Bishop, N.; Walsh, J. S.; Eastell, R. (2012): Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: a paradox. In: *Bone*. 50 (2), S. 457–466
93. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005): Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. In: *Osteoporos Int*. 2005 (16(11)), S. 1330–1338
94. Cashmore, L.; Uomini, N.; Chapelain, A (2008): The evolution of handedness in humans and great apes: a review and current issues. In: *Journal of Anthropological Sciences*. 86, S. 7-35
95. Hernlund, E.; Svedbom, A.; Ivergård, M.; Compston, J.; Cooper, C.; Stenmark, J. et al. (2013): Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). In: *Archives of osteoporosis*. 8 (1-2), S. 136

96. Szulc, Pawel; Blaizot, Stéphanie; Boutroy, Stephanie; Vilayphiou, Nicolas; Boonen, Steven; Chapurlat, Roland (2013): Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: The STRAMBO study. In: *J Bone Miner Res.* 28 (1), S. 169–178
97. Rosengren, B. E.; Ribom, E. L.; Nilsson, J.-A. et al. (2012): Inferior physical performance test results of 10,998 men in the MrOS Study is associated with high fracture risk. In: *Age and Ageing.* 41 (3), S. 339–344
98. Cheung CL, Tan KC, Bow CH, Soong CS, Loong CH, Kung AW. Low handgrip strength is a predictor of osteoporotic fractures: cross-sectional and prospective evidence from the Hong Kong Osteoporosis Study. In: *Age (Dordr).* 34 (5), S. 1239-48
99. Chan, B. K. S.; Marshall, L. M.; Winters, K. M.; Faulkner, K. A.; Schwartz, A. V.; Orwoll, E. S. (2007): Incident Fall Risk and Physical Activity and Physical Performance among Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. In: *American Journal of Epidemiology.* 165 (6), S. 696–703
100. J. Iwamoto, Y. Sato, H. Matsumoto (2013): Chair rising time is longer in postmenopausal women with history of nonvertebral fracture. In: *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 13 (3), S. 265–272
101. Hergenroeder A. L. Brach JS, Otto AD et al. (2011): The Influence of Body Mass Index on Self-report and Performance-based Measures of Physical Function in Adult Women. In: *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal.* 22-3, S. 11–20
102. Cao et al. (2012): Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b, bone alkaline phosphatase and osteocalcin in osteoporotic fractures in Chinese patients. In: *Clin Lab.* 58 (7-8), S. 845–850
103. Kaufman, Jean-Marc; Lapauw, Bruno; Goemaere, Stefan (2014): Current and future treatments of osteoporosis in men. In: *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism.* 28 (6), S. 871–884.
104. Häussler B. et al. (2006): Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland: Ergebnisse der Bone EVA Studie. In: *Deutsches Ärzteblatt.* 103 (39), S. 2542–48.
105. Maria Luz Rentero, Cristina Carbonell, Marta Casillas, Milagros González Béjar, Rafael Berenguer (2008): Risk Factors for Osteoporosis and Fractures in Postmenopausal Women Between 50 and 65 Years of Age in a Primary Care Setting in Spain: A Risk Factors for Osteoporosis and Fractures in Postmenopausal Women Between 50 and 65 Years of Age in a Primary Care Setting in Spain: A Questionnaire Between 50 an Questionnaire. In: *Open Rheumatol J.* 2, S. 58–63.
106. Hagino, Hiroshi (2013): Other non-vertebral fractures. In: *Best practice & research. Clinical rheumatology.* 27 (6), S. 731–741

107. Bäßgen K., Westphal T., Haar P et al. (2013): Population-based prospective study on the incidence of osteoporosis-associated fractures in a German population of 200 413 inhabitants; In: *Journal of Public Health*. 35 (2), S. 255 –261
108. Lang T, Cauley JA, Tylavsky F. et al. (2010): Health ABC Study: Computed tomographic measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture: the health, aging, and body composition study. In: *J Bone Miner Res*. 25 (3), S. 513-9
109. Genant H.K., Jergas M, Palermo L et al. (1996): Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Research Group. In: *J Bone Miner Res*. 11, S. 984-996
110. Hannemann A., Christian Schürer, Henri Wallaschofski, Matthias Nauck, Henry Völzke, Hans-Christof Schober (2015): Frakturrisiko und Risikofaktoren für Osteoporose- Ergebnisse zweier repräsentativer bevölkerungsbasierter Erhebungen in Nordostdeutschland (Study of Health in Pomerania: SHIP-2 und SHIP-Trend). In: *Deutsches Ärzteblatt*. 112 (21–22), S.365- 71
111. Bildquelle:
http://www.google.de/imgres?biw=1920&bih=960&tbm=isch&tbnid=QTZL5mnnONNa5M%3A&imgrefurl=http%3A%2F%2Fblarenpleister.nl%2Fhand-dynamometer-hydraulisch-saehan-tot-90-kg.html&docid=3duNZ0rRyhTReM&imgurl=http%3A%2F%2Fblarenpleister.nl%2Fmedia%2Fcatalog%2Fproduct%2Fcache%2F2%2Fimage%2F600x%2Fb4064261c1ae031693a035f8bd243260%2F2%2F4%2F2466_dynamometers_-_hydraulic_hand_dynamometer_1.jpg&w=600&h=600&ei=0YEAU-ywMsaAhAeavoCgBw&zoom=1&iact=rc&dur=1414&page=1&start=0&ndsp=57&ved=0CMABEK0DMCI
112. Bildquelle: <https://www.vitaconnect.net/casana/res/vcblog/gallery/view-page/chair-rising-test.jpg>
113. Bildquelle:
http://www.google.de/imgres?sa=X&biw=1920&bih=960&tbs=isz%3Am&tbm=isch&tbnid=0CK9SF2atPeFBM%3A&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.eintagdeutschland.de%2Fbaden-w%25C3%25BCrttemberg%2Fgeriatriische-klinik-aerpah&docid=AWx6to8ITjm76M&imgurl=http%3A%2F%2Fwww.eintagdeutschland.de%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fimagecache%2Fnode-gallery-display%2Farbeiten%2FStecher_Wolfgang_04_S105378.jpg&w=640&h=426&ei=uoMAU5aqHI2rhAfkolCgAw&zoom=1&iact=rc&dur=1350&page=1&start=0&ndsp=43&ved=0CFkQrQMwAQ

114. Antonella Forlino, Joan C Marini (2015): Osteogenesis imperfecta. In: *Lancet*. S0140-6736(15)
115. Beck, C., Morbach H., et. al (2009): Hypophosphatasie. In: *Klin Padiatr*. 221(4), S. 219-226
116. Lim JS, Lee DH (2013): Changes in bone mineral density and body composition of children with well-controlled homocystinuria caused by CBS deficiency. In: *Osteoporos Int*. 24(9), S. 2535-8
117. Emkey GR, Epstein S (2014): Secondary osteoporosis: pathophysiology & diagnosis. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 28(6), S. 911-35
118. King JJ, Crawford EA, Iwenofu OH, Fox EJ (2007): Case report: pathologic long fracture in a patient with systemic mastocytosis. In: *Clin Orthop Relat Res*. 459, S. 263-69
119. Wang Y, Hao YJ, et.al. (2015): Risk factors for bone mineral density changes in patients with rheumatoid arthritis and fracture risk assessment. In: *Beijing Da Xue Xue Bao*. 47(5), S. 781-6.
120. Reinshagen M, Von Tirpitz C (2004): Diagnosis and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. In: *Minerva Med*. 95(6), S. 481-7
121. Swart KM, van Schoor NM, Lips P (2013): Vitamin B12, folic acid, and bone In: *Curr Osteoporos Rep*. 11(3), S. 213-8

8.2 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Johanna Torner, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, 21.12.2015